

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Gordana Stipančić

**Incidencija, klinička prezentacija i
regionalne razlike u tipu 1 šećerne
bolesti u djece u dobi od 0 do 14
godina u Hrvatskoj: devetogodišnje
praćenje**

DISERTACIJA



Zagreb, 2010.

Disertacija je izrađena u Klinici za pedijatriju, Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice"
Zagreb

Voditelj rada: doc. dr. sc. Mirjana Kujundžić Tiljak

Posebnu zahvalnost dugujem mentorici doc. dr. sc. Mirjani Kujundžić Tiljak na potpori u zajedničkom znanstveno-istraživačkom radu. Zahvaljujem prof. dr. sc. Magdi Kadrnki Lovrenčić koja mi je ukazala na značaj prikupljanja i obrade korištenih podataka. Zahvaljujem se svim liječnicima koji su bili uključeni i koji su mi pomogli u prikupljanju podataka.

SADRŽAJ

Popis kratica	1
1.0 UVOD	2
1.1. Šećerna bolest u djece	2
1.2. Epidemiologija tip 1 šećerne bolesti	6
1.2.1. Incidencija i trend incidencije tip 1 šećerne bolesti u djece	7
1.2.2. Razlike u trendu incidencije tip 1 šećerne bolesti u dobnim skupinama	11
1.2.3. Regionalne razlike u incidenciji tip 1 šećerne bolesti	12
1.3. Genetika i faktori okoliša u etiologiji tip 1 šećerne bolesti	14
1.4. Patogeneza tip 1 šećerne bolesti	20
1.5. Klinička prezentacija tip 1 šećerne bolesti na početku bolesti	22
1.5.1. Dijabetička ketoacidoza – definicija i epidemiologija	23
1.5.2. Dijabetička ketoacidoza – patogeneza	24
1.5.3. Dijabetička ketoacidoza – klinička slika	25
2. Hipoteza	28
3. Cilj istraživanja	29
4. Materijal i metode	30
5. Rezultati	35
5.1. Incidencija tip 1 šećerne bolesti u djece u Republici Hrvatskoj	35
5.2. Regionalne razlike u incidenciji tip 1 šećerne bolesti u djece u Republici Hrvatskoj	43
5.2.1. Istočna Hrvatska	45
5.2.2. Središnja Hrvatska	48
5.2.3. Južna Hrvatska	51
5.2.4. Odnos između regija	54
5.3. Klinička slika	55
6. Rasprava	66
7. Zaključak	84
8. Sažetak	86

9. Summary	90
10. Životopis	94
11. Popis literature	98
12. Dodatak	113

Popis kratica

CTL A4 – gen za protein 4 citotoksičnog T limfocita

DKA – dijabetička ketoacidoza

GADA - engl. *glutamic acid decarboxylasis*, protutijela na membranski protein
glutamičku kiselu dekarboksilazu

HLA - engl. *human leukocyte antigen complex*, sustav antigena tkivne podudarnosti

IAA - engl. *insulin antibodies*, protutijela na endogeni inzulin

IA 2 – protutijelo na protein tirozin fosfatazu

ICA - engl. *islet cell antibodies*, protutijela na antigen citoplazme stanica
Langerhansovih otočića

LADA - engl. *latent autoimmune diabetes of adults*, prikriveni autoimunosni diabetes
odraslih

MODY – engl. *maturity onset diabetes of the young*, autosomno dominantno
nasljedan diabetes s početkom u mladosti

PTPN 22 – gen za protein tirozin fosfatazu 22

RNA – ribonukleinska kiselina

T1ŠB – tip 1 šećerna bolest

T2ŠB – tip 2 šećerna bolest

VNTR – engl. *variable number of tandem repeats*, varjabilni broj uzastopnih
ponavljanja

1. UVOD

1.1. Šećerna bolest u djece

Dijagnoza šećerna bolest (ŠB) uključuje niz oboljenja obilježenih hiperglikemijom. Rezultat je oštećene sekrecije inzulina iz β stanice pankreasa (tip 1 ŠB) ili smanjene osjetljivosti na inzulin u jetri, mišićima i masnim stanicama koja se ne može kompenzirati ograničenim kapacitetom pankreasa (tip 2 ŠB) (1). Osim navedena dva osnovna tipa ŠB, klasifikacija iz 1999. godine, koja se zasniva ponajprije na etiologiji, uključuje i niz drugih, specifičnih tipova te gestacijsku ŠB (2). (Tablica 1)

Tablica 1. Etiološka podjela šećerne bolesti

I. Tip 1 – razaranje β stanice što dovodi do apsolutnog deficita inzulina A. autoimuni B. idiopatski
II. Tip 2 – inzulinska rezistencija ili prevladava poremećaj sekrecije inzulina sa ili bez inzulinske rezistencije

III. drugi specifični tipovi

- A.** genetski uzrokovan poremećaj u funkciji β stanice – različiti oblici MODY i neonatalnog dijabetesa
- B.** genetski uzrokovan poremećaj u funkciji inzulina – tip A inzulinska rezistencija, leprehaunizam, lipoatrofični dijabetes i drugo
- C.** bolest ekzokrinog pankreasa – pankreatitis, trauma ili pankreatektomija, tumori, cistična fibroza, hemokromatoza i drugo
- D.** endokrinopatije – akromegalija, Cushingov sindrom, hipertireoza, feokromocitom i drugo
- E.** uzrokovana lijekovima i toksinima – glukokortikoidi, tiroidni hormoni, nikotinska kiselina, diazoksid, α interferon i drugo
- F.** infekcije – kongenitalna rubeola, citomegalovirus, Coxsackie B4 i drugo
- G.** rijetke forme imunološki uzrokovane ŠB – u okviru autoimunog poligladularnog sindroma, zbog protutijela na inzulinski receptor i drugo
- H.** genetski sindromi ponekad udruženi sa ŠB – Downov, Klinefelterov, Turnerov, Wolframov, Laurenc-Moon-Biedlov, Prader Willijev sindrom i drugo

IV. gestacijska šećerna bolest

Dok u odraslih prevladava tip 2 ŠB, u djece i nadalje dominira tip 1 ŠB. Po učestalosti to je treća kronična bolest dječje dobi (3). Ipak, ni pojava ostalih tipova ŠB u djece više nije rijetkost. Tomu doprinosi i zaista veća učestalost pojave drugih oblika bolesti, ali i bolje mogućnosti dijagnostike.

Monogeniski oblici ŠB rezultat su mutacije na jednom genu i odgovorni su za bolest u 1-3% oboljelih. Nasljeđuju se dominantno ili recesivno ali pojava može biti i sporadična kada izostaje pozitivna obiteljska anamneza. Mutacija gena dovodi do gubitka ili disfunkcije β stanice pankreasa. Nije rijetkost pomisliti da je u oboljelog posrijedi tip 1 ili 2 ŠB, ali brojna su obilježja koja pedijatra endokrinologa trebaju uputiti da se radi o zasebnom obliku bolesti.

U Afroamerikanaca odnosno djece azijskog porijekla koja nisu pretila zabilježen je autosomno dominantno nasljedan oblik bolesti naglog početka u formi dijabetičke ketoacidoze bez znakova autoimunosti. Nazvan je atipičnim dijabetesom. Etiologija i genetika tog oblika bolesti za sada su otvoreni (1, 4, 5). (Tablica 2)

Tablica 2. Kliničke karakteristike Tip 1, Tip 2, atipične i monogenske šećerne bolesti u djece i adolescenata

	Tip 1	Tip 2	Atipična ŠB	Monogenska ŠB
Genetika	poligenski	poligenski	monogenski	monogenski
Dob	djetinjstvo	pubertet i kasnije	pubertet	osim neonatalnog i MODY 2 iza puberteta
Početak	akutni	postepen	akutni	postepen
Pridruženost: autoimunost ketonemija debljina akantoza	da da ovisi o populaciji ne	ne rijetko >90% da	ne da ovisi o populaciji ne	ne rijetko ovisi o populaciji ne
Učestalost	90%	<10%	<10%	1-3%
Zahvaćenost srodnika u 1. koljenu	5-10%	~ 80%	> 75%	90%

Preuzeto i modificirano iz referenci 1. i 4.

Razlikovanje pojedinih tipova bolesti važno je i u kliničkoj praksi zbog razlika koje postoje u prognozi, pridruženim stanjima te terapijskom pristupu. Neovisno o tipu ŠB u djeteta koje na početku bolesti ima težu hiperglikemiju, metaboličke poremećaje uz ketonemiju liječenje ćemo započeti inzulinom kako bismo postigli metaboličku ravnotežu, a potom terapiju možemo mijenjati u skladu s etiologijom odnosno tipom šećerne bolesti (6).

I klasična forma tip 1 ŠB ima svoje različitosti u kliničkoj slici i tijeku. One će ovisiti o dobi i genskoj podlozi oboljelih, sezoni u kojoj je bolest započela, te kliničkim karakteristikama na početku bolesti. Različitosti u kombinacija genskih i okolišnih faktora ne dovode samo do razlika u incidenciji bolesti između pojedinih zemalja već mogu uzrokovati i razlike u brzini razaranja β stanica te time mijenjati kliničku prezentaciju bolesti (7, 8).

Pojava bolesti u ranoj, dječjoj dobi ovisno o kvaliteti kontrole može znatno utjecati na rast te fizički i psihički razvoj djeteta. Svojim dugim trajanjem, ukoliko nije dobro kontrolirana, dovodi do niza komplikacija koje remete kvalitetu i trajanje života, te znatno podižu troškove zdravstvene zaštite. Prije nego što je stroga kontrola glikemije, koja treba biti bliska fiziološkim vrijednostima, postala standard u brizi za bolesnike, očekivano trajanje života bilo je skraćeno za trećinu. Ukoliko dijete oboli u desetoj godini životni vijek biti će mu skraćen sa 70 na 50 godina. Vodeći uzrok smrti u bolesnika sa tip 1 ŠB koronarna je bolest i zatajenje bubrega. (9). Zbog toga su, kada govorimo o tipu 1 ŠB, djeca najvulnerabilnija populacija te zahtijevaju posebnu skrb i nadzor.

1.2.Epidemiologija tip 1 šećerne bolesti

Epidemiološke studije ukazujući na učestalosti tip 1 ŠB te prateći trendove učestalosti u regijama širom svijeta doprinose razumjevanju etiologije. Iako uzrok bolesti nije definiran važnu ulogu, a to će biti više puta naglašeno, imaju genski i okolišni faktori.

1.2.1. Incidencija i trend incidencije tip 1 šećerne bolesti u djece

Dok je početkom 20. stoljeća ŠB u djece bila rijetka i ubrzo fatalna bolest, na kraju stoljeća troje do četvero djece na tisuću u zemljama zapadne Europe do dvadesete godine završava na inzulinskoj terapiji, a isti trend incidencije zabilježen je i u ostalim zemljama širom svijeta (10).

Pregled rane literature ukazuje na brojne, no nepotpune izvore, koji nikako ne zadovoljavaju kriterije današnjih studija, ali ipak daju mogućnost uvida u promjene demografije bolesti.

U 19. stoljeću dijagnoza ŠB u djece bila je rijetka. Godine 1892. urednik medicinskog udbenika Osler's Principles and Practice of Medicine dijabetesu je posvetio tek desetak stranica, dok se o tuberkulozi raspravljalo na šezdeset i pet. U Massachusetts General Hospital u razdoblju 1824-1898 od 47 899 bolesnika samo njih 172 (0,004%) bolovalo je od dijabetesa. Osamnaest ih je bilo mlađih od dvadeset godina, a samo tri u dobi do deset godina. S obzirom da se do 1851. godine dijagnostika bolesti zasnivala na kušanju urina, za što se zaista tražio velik entuzijazam dijagnostičara, razumljivo je da je stanovit broj bolesnika promaknuo (10).

U 20. stoljeću iz ograničenih izvora podataka koji se zasnivaju na kliničkim serijama i smrtnosti može se zaključiti da je ŠB u djece bila rijedak, ali dobro prepoznatljiv entitet u razdoblju do otkrića inzulina. Prema razini mortaliteta incidencija bolesti u djece do petnaest godina života u Sjedinjenim Državama, Danskoj i Norveškoj u razdoblju od 1900-1920. godine kreće se od 2-7/100000/g (10).

Otkriće inzulina promijenilo je prognozu bolesti. Od fatalne postaje bolest sa znatno duljim preživljavanjem. Najbolji izvor podataka o incidenciji i prevalenciji bolesti u razdoblju od 1920-1950. godine skandinavske su zemlje. Studija iz Osla za razdoblje od 1925-1954. godine, čija je glavna zadaća bila utvrditi kako ograničena prehrana tijekom rata utječe na učestalost dijabetesa u populaciji, ukazuje da je incidencija ŠB u djece do petnaest godina života bila relativno stabilna i iznosila 4,1/100000/g (11).

Oko sredine 20. stoljeća gotovo istodobni porast incidencije dokumentiran je u nekoliko zemalja. Za Europu ponovno najsigurniji podaci dolaze iz Norveške, gdje je u razdoblju od 1955-1964. godine zabilježen porast incidencije na 8,4/100000/g. Studije učinjene u Norveškoj nakon toga pokazivale su uzastopan porast incidencije do kraja stoljeća dajući sveukupnoj incidenciji Norveške tijekom stoljeća oblik slova S, koji podrazumijeva plato na razini incidencije od 21/100000/g (10).

I u Engleskoj studije ukazuju na porast prevalencije dijabetesa od 1946. do 1970. godine sa 0,1 na 1,3/1000 uz pomak početka bolesti u mlađu dobnu skupinu (12, 13).

Potkraj sedamdesetih godina prošloga stoljeća započelo je prikupljanje i obrada podataka standardiziranim metodama u zemljama širom svijeta. Dobiveni podaci ukazali su na velike varijacije u incidenciji tipa 1 ŠB u djece. Najniža incidencija zabilježena je u Japanu, a najviša u Finskoj (14). Takve varijacije objašnjavaju se genetskim različitostima između pojedinih etničkih skupina te utjecajem raznolikih okolišnih faktora. Prikupljanje podataka nastavljeno je tijekom sljedećih gotovo četvrt stoljeća te je dobiven uvid u incidenciju za velik broj zemalja i etničkih skupina. Iz toga proizlazi ne samo geografska raspodjela nego i uvid u trend

incidencije. I nadalje s najvećom incidencijom prednjači bjelačka populacija zemalja sjeverne Europe, ponajprije Finske, dok je incidencija najniža u azijskoj populaciji Kine i Japana te Meksiku i Južnoj Americi (15, 16). Varijacija u incidenciji između ispitivanih populacija u svijetu doseže sve do 350 puta. Visoka incidencija sada se bilježi i u Kuvajtu, koji zauzima sedmo mjesto na svijetu što ukazuje da genetska osjetljivost možda i nije tako različita između etničkih skupina kao što se nekoć mislilo. Arbitrarno populacije su grupirane u one s vrlo niskom ($<1/100000/g$), niskom ($1-4,9/100000/g$), umjerenom ($5-9,99/100000/g$), visokom ($10-19,99/100000/g$) i vrlo visokom ($>20/100000/g$) incidencijom tipa 1 ŠB (17).

Razlika u incidenciji tipa 1 ŠB među europskim zemljama veća je od 10 puta. Finska ima najveću incidenciju od $42,9/100000/g$, a Grčka najnižu od $4,6/100000/g$. Distribucija incidencije ne slijedi prije pretpostavljen smjer sjever-jug. Poljska ima manju incidenciju od drugih zemalja iste geografske širine. Island ima incidenciju poput Sicilije i Španjolske, a nižu od Norveške s čijom populacijom dijeli genetsku osnovu. Sardinija je po incidenciji druga u Europi, što ne odgovara njezinoj geografskoj širini (15).

Unatoč velikom broju prikupljenih podataka o incidenciji tipa 1 ŠB u Europi i svijetu, za cjelokupno područje Hrvatske oni nedostaju. Do sada su objavljeni podaci koji se odnose na izdvojena, urbana područja Zagreba i Šibenika i to za razdoblje do 1992, odnosno 1994. godine (18, 19).

Sustavno praćenje incidencija širom svijeta za razdoblje od 1960-1996. godine utvrdilo je porast incidencije u 24 od 37 studija u 27 zemalja. Nepromijenjen trend zabilježen je u dvanaest zemalja, a samo jedna studija izvijestila je o blagom padu u

incidenciji. Prosječan godišnji porast za zemlje svijeta procijenjen je na 3%, s najvećim porastom u zemljama s najnižom incidencijom. Ekstrapoliranje tih trendova predviđa da će incidencija tipa 1 ŠB u razdoblju od 1998. do 2010. godine porasti za novih 40% (20).

DIAMOND studija za razdoblje od 1990-1999. godine koja se odnosi na 112 centara iz 57 zemalja širom svijeta izvještava o prosječnom godišnjem porastu incidencije od 2,8%, s time da je u prvom dijelu promatranog razdoblja porast 2,4%, a u drugom dijelu 3,4%. Značajan porast zabilježen je na svim kontinentima (Azija 4,0%, Europa 3,2%, Sjeverna Amerika 5,3%) osim u regijama Centralne Amerike i Zapadne Indije gdje incidencija bolesti bilježi godišnji pad od 3,6% (21).

Velika europska studija za razdoblje od 1989. do 1998. godine ukazuje na godišnji porast incidencije od 3,2%, a najizraženiji je u zemljama središnje i istočne Europe. Sardinija i zemlje sjeverne Europe, izuzev Finske, ne bilježe porast nego stanovit plato u incidenciji. Prerano je tvrditi da li je to zaista stvaran plato koji je posljedica nove ravnoteže između svih potencijalnih uzročnih faktora, i da li će se on na kraju pojaviti u svim zemljama (22).

Najrecentnija europska EURODIAB studija za razdoblje od 1989-2003. godine bilježi godišnji porast incidencije za 3,9%, u rasponu od 0,6% do 9,3%. Najveći porast bilježe zemlje središnje i istočne Europe. Porast u dobnim skupinama je 5,4% za dob od 0-4, 4,3% za dob od 5-9 i 2,9% za dob od 10-14 godina. Prema procjeni broj novih bolesnika u Europi 2005. godine iznositi će 15000 s dobnom raspodjelom od 24% u dobi od 0-4, 35% u dobi od 5-9 i 41% u dobi od 10-14 godina. Predviđanja su da će 2020. godine broj novooboljelih iznositi 24400 s mnogo ujednačenijom

dobnom raspodjelom: 29% : 37% : 34%. Prevalencija će sa 94000 u 2005. godini porasti na 160000 u 2020. godini (23).

1.2.2. Razlike u trendu incidencije tip 1 šećerne bolesti u dobnim skupinama

Očigledan je porast incidencije tipa 1 ŠB širom svijeta, ali on nije jednak u svim regijama, a razlike postoje i u odnosu na pojedine dobne skupine (20, 22, 24). Dok neki autori navode porast incidencije u djece do 14 godina (25-27), u drugih se porast incidencije bilježi samo u najmlađoj dobnoj skupini, onoj do 4 godine (28-31).

Haynes i suradnici izvijestili su za područje zapadne Australije o porastu incidencije za sve dobne skupine do 14 godina, a slični rezultati bilježe se u Francuskoj i području Yorkshirea u Engleskoj (25-27). Osobitost francuskog istraživanja odnosi se na podatke za dobnu skupinu od 15 do 19 godina, u kojoj je u promatranom razdoblju incidencija stabilna kao i za populaciju od 15 do 29 godina u engleskoj studiji.

Schoenle i suradnici u razdoblju između 1991. i 1999. bilježe porast incidencije, ali samo u najmlađoj dobnoj skupini, onoj do 5 godina, s godišnjim porastom od 23,8%, što u promatranom razdoblju učetvorostručuje incidenciju. Incidencija u starijim dobnim skupinama, onim između 5 i 9 te 10 i 14 godina, ne bilježi značajne promjene (29). Slični su i rezultati engleskih autora, u kojih za područje Oxforda godišnji porast incidencije u skupini do 5 godina iznosi 11%, također bez značajnih promjena incidencije u starije djece (30). I najnovija EURODIAB studija ukazuje da je porast incidencije najizrazitiji u najmlađoj dobnoj

skupini što će s vremenom dovesti do izjednačavanja učestalosti bolesti tijekom cijelog djetinjstva (23).

Podataka o incidenciji tipa 1 ŠB tijekom cijeloga životnog vijeka za sada nema. Ostaje otvoreno pitanje da li će ista skupina u budućnosti, u starijoj životnoj dobi, pokazati smanjenje incidencije bolesti. Naime, veći broj oboljele djece, čini se posljedica je veće agresivnosti i brže progresije bolesti pa time i ranijega pojavljivanja pod utjecajem novih okolišnih faktora, a ne većeg broja ukupno oboljelih. Ipak rani početak bolesti pridonosi daljem porastu incidencije. Studija Harjutsaloo i suradnika ukazuje da rani početak bolesti jednog djeteta u obitelji povećava rizik za pojavu bolesti u braće i sestara. Čini se da je utjecaj gena u tim obiteljima osobito jak, a progresija procesa koji dovodi do bolesti brža (32).

Da je etiologija tipa 1 ŠB složena i da ulogu imaju genski i okolišni faktori, dobro je poznato. Činjenica da je porast incidencije nastao tako naglo i da je izrazitiji u mlađoj dobnoj skupini naglašava važnost upravo okolišnih faktora, i to onih koji djeluju u ranoj životnoj dobi.

1.2.3. Regionalne razlike u incidenciji tip 1 šećerne bolesti

Analiza regionalnih razlika u incidenciji neke bolesti ključna je u planiranju daljnjih istraživanja koja bi mogla utvrditi uzročne faktore (33).

Između zemalja pojedinih regija ponekad se uočava sličnost u incidenciji unatoč genetskim te dugogodišnjim socio-ekonomskim razlikama, za što su primjer srednjoeuropske zemlje. U nama susjednoj Sloveniji, s kojom dijelimo genetsku sličnost, povijesni tijek, običaje te dijetetske navike, incidencija tipa 1 ŠB u djece do

15 godina iznosi 8,54/100000/g (34). Sličnu incidenciju pokazuje i Mađarska 7,87/100000/g te druge srednjoeuropske zemlje, poput Austrije 9,5/100000/g, Češke 9,8/100000/g i Slovačke 9,2/100000/g (22, 35). Nasuprot tomu u Europi postoje primjeri pograničnih zemalja sličnih genetskih osnova, ali velikih razlika u incidenciji, kao što su Španjolska i Portugal te Finska i ruska pokrajina Karelija (36, 37). I Estonija, nadomak Finske, ima incidenciju tip 1 ŠB niti trećinu one u Finskoj. Velike varijacije u incidenciji nisu zabilježene između susjednih zemalja samo u Europi već i u Americi. Dok Puerto Rico ima incidenciju jednaku onoj u većini država SADa (17 oboljelih na 100000/god), dotle susjedna Kuba ima znatno nižu incidenciju sa manje od 3 oboljela na 100000/g (38).

Provedena su i ispitivanja regionalnih razlika u incidenciji unutar pojedinih zemalja (33, 35, 39-43).

Na Sardiniji u razdoblju između 1989. i 1994. godine incidencija tipa 1 ŠB iznosila je 33,24/100000/g, nakon Finske najviša na svijetu. Nije zabilježen značajan stupanj regionalnih razlika u toj genetski homogenoj, ali prema ostalom dijelu Italije i ostalim mediteranskim zemljama istodobno genetski atipičnoj populaciji, izrazito osjetljivoj na autoimune bolesti (33). Nastavak praćenja do 1999. godine utvrdio je porast incidencije na 38,8/100000/g, dok regionalna raspodjela ostaje nepromijenjena, odnosno bez znatnih je razlika (41). Ako Sardiniju promatramo u kontekstu Italije, visinom incidencija ona znatno nadilazi ostali dio zemlje, ali regionalne razlike vidljive su i u kontinentalnom dijelu Italije (40).

Sjeveroistočni dio Poljske, regija Bialystok, bilježi dvostruko višu incidenciju od preostalog dijela zemlje (39). Mađarska, genetski i etnički homogena, u zapadnom dijelu zemlje bilježi 1,3 puta višu incidenciju nego u središnjim i istočnim dijelovima

(35). U Rumunjskoj, zemlji malog teritorija i niske incidencije, zabilježena je visoka varijabilnost do 6,7 puta u incidenciji između pojedinih regija (42). Sličnih pokazatelja ima i u izvaneuropskim zemljama, primjerice Novom Zelandu, gdje je incidencija 1,5 puta viša u južnim dijelovima zemlje nego u sjevernim. Ta razlika jasno je povezana s etničkom pripadnošću stanovništva, odnosno dominacijom bjelačkoga stanovništva europskog podrijetla u južnim dijelovima u odnosu na maorsko stanovništvo, koje živi pretežno u sjevernom dijelu zemlje (43).

Po svemu navedenom uočljivo je da su etiološki faktori tipa 1 ŠB vrlo složeni te da uz genetske veliku važnost imaju i okolišni. Od genetskih faktora čini se da varijaciji incidencije najviše pridonosi zastupljenost posebnog DQ genotipa (HLA-DQ2/DQ8 i HLA-DQ4/DQ8) u populaciji, dok su faktori okoliša brojni i složeni te uključuju klimatske, infektivne i nutritivne sve do socio-ekonomskih (44).

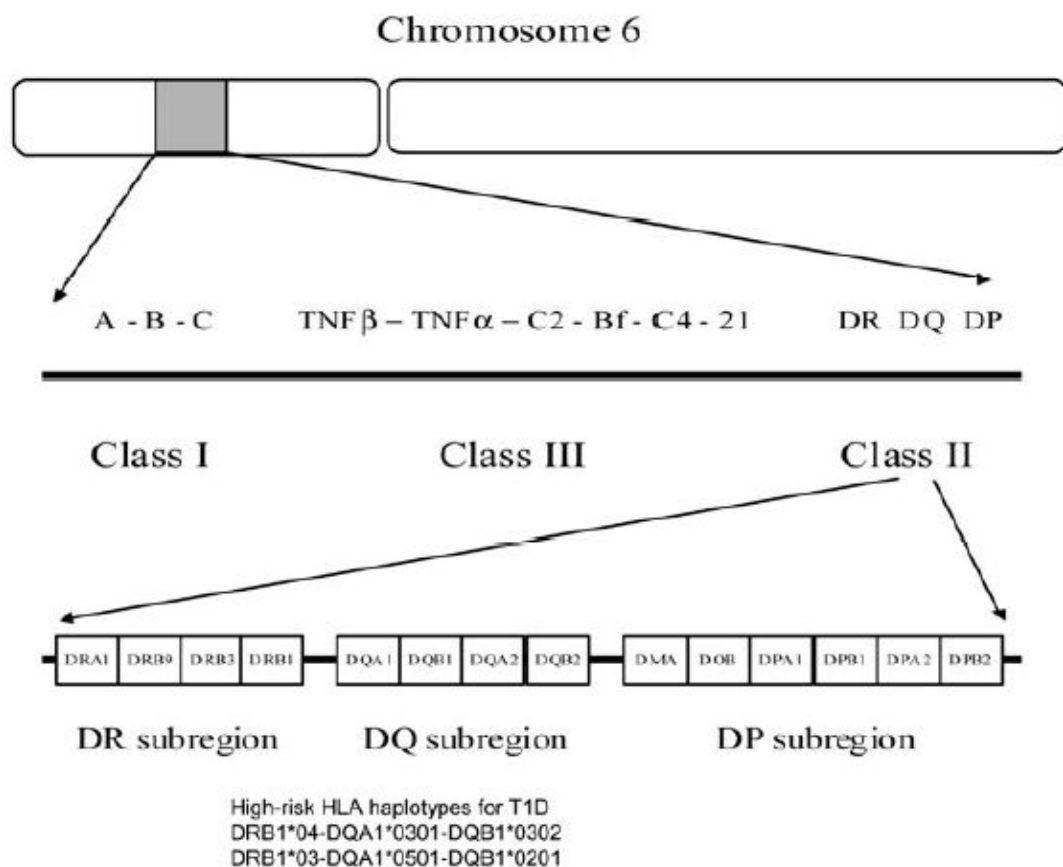
1.3. Genetika i faktori okoliša u etiologiji tip 1 šećerne bolesti

Rizik za razvoj tip 1 ŠB u Sjevernoj Americi i Europi izuzevši Skandinaviju iznosi 1:500 odnosno 0,2%. Sklonost obolijevanju može se naslijediti ali većina bolesnika, njih oko 85%, obolijevaju sporadično. Rizik se povećava u braće i sestara oboljelih na 5%. Ukoliko su oboljeli roditelji, majka ili otac onda će oboljeti 2% odnosno 7% njihove djece (9, 38).

Tip 1 ŠB poligenski je uzrokovana, s time da je više gena istodobno u međudjelovanju s faktorima okoliša. Više od 20 gena povezuje se s razvojem tip 1 ŠB, ali za sada uloga je potvrđena u samo nekoliko njih. Geni imaju rizičnu i zaštitnu

ulogu, a genski preduvjet za razvoj bolesti poremećaj je ravnoteže između rizičnih i zaštitnih gena.

Sedamdesetih godina prošlog stoljeća prepoznata je povezanost tip 1 ŠB s genima HLA sustava (humani leukocitni antigen) klase I, a osamdesetih godina dokazana je predominantna uloga HLA klase II; HLA-DR i -DQ. 95% osoba s tipom 1 ŠB imaju barem jedan HLA-DR3 i/ili -DR4 alel. Od toga je 40% heterozigota za HLA-DR3/-DR4, a po učestalosti slijede HLA-DR4 i -DR3 homozigoti te HLA-DR4/DRX heterozigoti. Samo u 5% oboljelih nedostaju HLA-DR3 ili -DR4 aleli. Zaštitnu ulogu od razvoja bolesti imaju aleli DR2 i DR5. HLA-DQ aleli s rizikom za razvoj bolesti su DQA1*0501-DQB1*0201 udruženi sa –DR3 i DQA1*0301-DQB1*0302 udruženi sa –DR4. Osobe heterozigoti za DQA1*0501-DQB1*0201/ DQA1*0301-DQB1*0302 imaju 32 puta veći rizik za razvoj tip 1 ŠB. (Slika 1)



Slika 1. HLA regija kromosoma 6 uključena u razvoj tip 1 ŠB.

Preuzeto iz ref. 46 (Mehers KL, Gillespie KM. Br Med Bull 2008;88:115-129.

HLA-DQB1*0602 visoko je zaštićen za razvoj tip 1 ŠB i samo jedna od 15000 osoba koje nose taj alel će razviti bolest (45). Alel DQA1 koji na poziciji 52 kodira arginin i alel DQB1 koji na poziciji 57 ne kodira asparagin znatno povećavaju rizik za pojavu bolesti. Zaštitni aleli –DR2 i –DR5 udruženi su sa sljedećim DQA1 –DQB1 haplotipovima: DQA1*0102-DQB1*0602 i DQA1*051-DQB1*031 (9,38,46).

HLA regija, smještena na kromosomu 6, odgovorna je za 40-50% genske predispozicije za razvoj tip 1 ŠB. Preostalih gena koji imaju ulogu u razvoju bolesti više je od 20, ali do sada samo za neke postoje adekvatno statistički potkrijepljene studije obično provedene i na različitim populacijama.

Važnost se pridaje genu za inzulin na kromosomu 11p15, odnosno regiji varjabilnog broja uzastopnih ponavljanja (od engl. variable number of tandem repeats, VNTR) u promotoru gena za inzulin. Aleli ove regije podijeljeni su u tri razreda. Aleli razreda I povezani su s razvojem tip 1, tip 2 i LADA (od engl. latent autoimmune diabetes of adults) ŠB dok aleli razreda III imaju zaštitnu ulogu. Aleli razreda I doprinose ekspresiji gena za inzulin u pankreasu.

Gen za protein 4 vezan uz citotoksični T limfocit (CTLA4) smješten je na kromosomu 2q33. To je površinska molekula na aktiviranim T limfocitima koja smanjuje njegovu aktivnost. Mutacija ili disregulacija CTLA4 mogu povećati samoreaktivnost T limfocita i doprinjeti procesu autoimunosti.

Sljedeći gen s dokazanim rizikom za tip 1 ŠB je gen za protein tirozin fosfatazu-22 (PTPN22) smješten na kromosomu 1q13 koji kodira limfoid specifičnu fosfatazu. Uloga mu je u prevenciji spontane aktivacije T limfocita (9, 38).

Važnost faktora okoliša koji pokreću autoimuna zbivanja rezultirajući tipom 1 ŠB proizlazi već iz činjenice da u samo 30% monozigotnih blizanaca obole oba (47). Porast incidencije zabilježen širom svijeta i porast oboljelih u migracijskim populacijama također podupiru važnost faktora okoliša (48). Ulogu pokretača patogenetskih zbivanja mogli bi imati - virusne infekcije, prehrana, rast, toksini, perinatalni faktori i stres.

Više studija ukazuje da virusne infekcije imaju ulogu u patogenezi bolesti. Kongenitalna rubeola takav je primjer koji je međutim eliminiran cijepljenjem u većini zapadnih zemalja. Danas se najveći značaj pridaje enterovirusima, posebno Cocksackie B virusima, koji često izazivaju infekcije u djece i adolescenata, a u fazi viremije lako se mogu proširiti i na pankreas. U bolesnika s novootkrivenom tip 1 ŠB dokazan je pojačan odgovor T stanične proliferacije na enterovirusni antigen kao i enterovirusna RNA u krvi 27-64% novootkrivenih bolesnika. Dva su mehanizma mogućeg djelovanja enterovirusa. Jedan je direktno razaranje β stanice pankreasa dok prema drugom mehanizmu virus pokreće autoimuni odgovor na β stanicu. I drugi virusi poput virusa mumsa, ospica, citomegalovirusi i retrovirusi dovode se u vezu s razvojem tip 1 ŠB (49).

Prva zapažanja o mogućoj ulozi kravljeg mlijeka na razvoj tip 1 ŠB zabilježena su prije dvadesetak godina, a proizašla su iz rezultata ispitivanja na životinjskim modelima (50). U ljudi dokazi da rana izloženost proteinima kravljeg mlijeka dovodi po povećanog rizika od tip 1 ŠB dolaze iz studija koje ukazuju na inverznu korelaciju između dužine dojenja i pojave bolesti. Dvostruko veći rizik obolijevanja prisutan je u djece dojene kraće od 3-4 mjeseca. Razmatrana je uloga bovinog serumskog albumina zbog njegove strukturne sličnosti s antigenom stanica otočića ICA69 i β lakto globulina (48). Novija hipoteza dolazi iz Finske prema kojoj rana izloženost kravljem mlijeku dovodi do imunološkog odgovora na bovin inzulin koji je prisutan u adaptiranom kravljem mlijeku što može pokrenuti imunološki odgovor na vlastiti endogeni inzulin koji je glavni antigen β stanice (51). Pokrenuta je prospektivna TRIGR studija koja ima zadatak testirati hipotezu da li će izbjegavanje prehrane kravljim mlijekom u dojenačkoj dobi poticanjem dojenja barem tijekom prvih 6

mjeseci života smanjiti rizik obolijevanja od tip 1 ŠB. Do završetka studije nema specifičnih preporuka o načinu prehrane dojenčadi u svrhu smanjenog rizika od bolesti (52, 53). Veza između glutena i tip 1 ŠB također je prvo proizašla iz modela na životinjama. Potom je u novooboljelih izmjerena pojačana reaktivnost T stanica te humoralni odgovor na gluten, dok s dužim trajanjem bolesti u imunološkom odgovoru između bolesnika i kontrolnih ispitanika nije bilo razlike. Istodobna prisutnost celijakije i tip 1 ŠB dobro je poznata i objašnjava se prvenstveno zajedničkom genskom osnovom HLA-DR3 i –DQ2 alela (54, 55). Prema nekim studijama nedovoljna supstitucija D vitamina u dojenačkoj dobi izaziva povećani rizik za razvoj tip 1 ŠB (56), ali ima i suprotnih mišljenja (57).

Sredinom osamdesetih godina prošlog stoljeća počela su zapažanja da porast težine u ranoj dobi povećava rizik za razvoj i tip 1 ŠB, a kasnija istraživanja ukazala su da i ubrzani rast tijekom cijelog djetinjstva nosi isti rizik. Budući da ubrzani rast podržava povećanu potrebu za inzulinom on bi mogao biti važan faktor u razvoju tip 1 ŠB. Od toksina koji se čestu susreću u hrani i vodi za piće, a povezuju se s razvojem bolesti, važnost se pridaje nitratima i nitritima (48).

Sve više je pokazatelja da proces koji dovodi do razvoja Tip 1 ŠB može započeti vrlo rano, već intrauterino. Stoga je više istraživanja usmjereno na potencijalne perinatalne faktore rizika. Smatra se da dob majke iznad 35 godina, krvna inkompatibilnost majke i djeteta, prekomjerni porast težine majke tijekom trudnoće, amniocenteza te rodna težina djeteta mogu biti rizični faktori (48, 58)

Utjecaj psiholoških faktora i dalje je proturječan. Ima studija koje ukazuju da stresni događaji u životu mogu potaći autoimuni proces kao i klinički početak bolesti (59).

Doprinos genskih i okolišnih faktora u razvoju bolesti čini se vrlo je varjabilan. Dok su genski faktori dominantni u ranoj životnoj dobi, izloženost faktorima okoliša postaje značajnija kasnije. U osobe koja nosi rizik za razvoj tip 1 ŠB zbog genski određenog tipa imunološkog odgovora i drugih gena koji nisu nužno vezani uz imunitet, izloženost određenim faktorima okoliša pokrenut će ili ubrzati autoimune procese. Nažalost pokretač procesa i nadalje je nepoznat (9).

1.4. Patogeneza tip 1 šećerne bolesti

Tip 1 ŠB razvija se u genetski predisponiranih osoba izloženih faktorima okoliša koji pokreću autoimuno razaranje β stanice otočića pankreasa posredovano autoreaktivnim T stanicama (60). Aktivacija imunološkog sustava dovodi do upale unutar otočića, insulitisa. Iz razumljivih razloga malo je podataka o izgledu pankreasa u ljudi oboljelih od tip 1 ŠB. Prema dostupnim podacima inzulitis je obilježen infiltracijom otočića mononuklearnim stanicama. Većinom su to CD8 T stanice, zatim makrofagi, CD4 T stanice i B limfociti. Stupanj inzulitisa varira i nisu svi dijelovi pankreasa jednako zahvaćeni. Procjenjuje se da oštećenje 80% β stanica dovodi do kliničke prezentacije bolesti. Još uvijek ne postoji suglasnost koji je to primarni autoantigen u tip 1 ŠB. Neki dokazi podupiru hipotezu da proinzulin ili inzulin imaju tu ulogu, ali ima i drugačijih mišljenja (61).

Iz oštećene β stanica oslobađaju se antigeni, do tad nepoznati imunološkom sustavu koji stoga na njih, posredovano B stanicama, stvara protutijela. To su protutijelo na endogeni inzulin (od engl. insulin autoantibodies, IAA), protutijela na citoplazmatski dio stanice Langerhansovih otočića (od engl. islet cell antibodies,

ICA), protutijela na membranski protein glutamičku kiselu dekarboksilazu (od engl. glutamic acid decarboxylase, GAD 65) i protutijela na protein tirozin fosfatazu (IA-2 ili ICA 512). Protutijela nisu patogena već su znak aktivne autoimune bolesti koja može trajati mjesecima i godinama prije kliničke prezentacije ŠB (53).

GAD 65 protutijelo prisutno je u 75% novootkrivenih bolesnika. IA-2 u njih 50-60%. Razina ICA 65 >40 JDF nosi 60-70% rizika za pojavu bolesti u sljedećih 5 godina. Pozitivitet protutijela u ranoj dobi nosi znatno veći rizik za razvoj bolesti nago njihova pojava u starijoj životnoj dobi. Po otkrivanju bolesti razina protutijela pada i nakon deset godina manje od 5% bolesnika imat će pozitivna ICA protutijela. Izolirana pojava samo inzulinskih protutijela ne predstavlja značajan rizik za razvoj bolesti. Rizik raste s pojavom većeg broja različitih protutijela. Pozitivitet jednog protutijela nosi 20-25% rizika za razvoj tip 1 ŠB u narednih 5 godina. Dva protutijela povećavaju rizik na 50-60%, tri protutijela na gotovo 70%, a četiri na 80% (62).

Progresijom autoimunog procesa postepeni gubitak funkcije β stanice manifestirat će se gubitkom prve faze inzulinskog odgovora u intravenskom testu opterećenja glukozom nakon čega slijedi poremećaj u testu oralnog opterećenja glukozom te na kraju manifestni dijabetes kada razina inzulina padne ispod kritičnog nivoa. U većine oboljelih, ali ne u svih, na kraju dolazi do apsolutnog nedostatka inzulina. Preostale β stanice razorit će se brže ukoliko bolest započne ranije, u mlađoj životnoj dobi, te su to osobe s manje izgleda za razvoj dužeg razdoblja remisije.

1.5. Klinička prezentacija tip 1 šećerne bolesti na početku bolesti

Tip 1 ŠB u djece i adolescenata nagloga je početka s prosječnim trajanjem simptoma 2-3 tjedna. Ipak trajanje simptoma može varirati od 1 do 180 dana i simptomatologija je to kraća što je dijete mlađe. Najčešće se zapaža klasični trijas; poliurija, polidipsija i gubitak težine. Uz ovakvu klasičnu sliku bolesti za razliku od dijabetičke ketoacidoze (DKA) funkcija očuvanih β stanica dovoljna je da se izbjegne metabolička dekompenzacija i acidoza (38). Do gubitka težine dolazi i unatoč pojačanog unosa hrane što je posljedica tkivnog katabolizma, praćenog glukoneogenezom i gubitkom glukoze mokraćom. Međutim simptomi pojačanog apetita odnosno polifagije vrlo često u djece izostaju. Djeca, posebno mlađa, češće su inapetentna i to zbog ketonemije koja djeluje anorektično. Infektivne bolesti koje prethode početku simptoma ili traju u vrijeme postavljanja dijagnoze rjeđe su, dok bi posebnu važnost u kliničkoj dijagnostici bolesti trebale imati nikturija i sekundarna enureza, i to u mlađe djece. Piogena infekcija kože, gljivična infekcija pelenske regije u dojenčadi i male djece, te gljivični vulvovaginitis i balanopostitis u veće djece uz dizuriju mogu pratiti početak bolesti (1, 63).

Prospektivno praćenje visoko rizičnih osoba pokazuje da dijagnoza tip 1 ŠB može biti postavljena u asimptomatskoj fazi u većine bolesnika. U Diabetes Prevention Trial – Type 1 (DPT-1) praćenje visokorizičnih osoba omogućilo je u 73% oboljelih postavljanje dijagnoze u potpuno asimptomatskoj fazi (64). Tada govorimo o tihoj prezentaciji bolesti kakvu susrećemo i u djece u čijim obiteljima već ima oboljelih od dijabetesa. U takve djece početno liječenje obično zahtijeva i manje inzulina zbog veće rezidualne mase β stanica pankreasa (38).

Za razliku od djece koja bolest razvijaju polako, kroz nekoliko tjedana ili mjeseci, druga imaju vrlo nagao početak bolesti koji za nekoliko dana dovodi do razvoja DKA (65).

1.5.1. Dijabetička ketoacidoza – definicija i epidemiologija

Dijabetička ketoacidoza (DKA), najozbiljnija posljedica nedostatka inzulina, vodeći je uzrok akutnog morbiditeta i mortaliteta u djece oboljele od tip 1 ŠB. Na početku bolesti razvija se u 15 do 67% bolesnika u Europi i Americi, dok je u nerazvijenim zemljama početak bolesti praćen DKA i češći (66, 67). U njih 0,15% završava smrtno. Velike geografske varijacije u učestalosti DKA mogu se povezati i s incidencijom bolesti. DKA češća je što je incidencija tip 1 ŠB niža (68, 69). Znak je naglog početka ali, i kasnog prepoznavanja bolesti. Faktori koji pridonose razvoju DKA uključuju dob (mlađi od četiri godine), ženski spol, djecu u obitelji bez bolesnika od ŠB, pripadnost etničkim skupinama i niži socio-ekonomski status (66, 70-72).

DKA je definirana hiperglikemijom iznad 11 mmol/l, acidozom s venskim pH ispod 7,3 i/ili bikarbonatima manjim od 15 mmol/l. Pridruženi su glukozurija, ketonurija i ketonemija. Uobičajena je procjena težine DKA kao blage (pH <7,30, bikarbonati <15 mmol/l, umjerene (pH <7,2, bikarbonati <10 mmol/l) i teške (pH <7,1, bikarbonati <5 mmol/l) (66).

1.5.2. Dijabetička ketoacidoza - patogeneza

DKA posljedica je apsolutnog ili relativnog manjka inzulina uz istovremeni porast stresnih hormona, glukagona, adrenalina, kortizola i hormona rasta. Deficit inzulina reducira iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima (mišićnom i masnom), potiče lipolizu u masnom tkivu, a proteinolizu u mišićnom, te stimulira sekreciju glukagona i njegovu aktivnost u jetri (73).

Povišena razina glukagona remeteći omjer s inzulinom značajno doprinosi razvoju ketoacidoze. Stimulira glukoneogenezu i glikogenolizu, a poticanjem proteinolize u mišićnim stanicama osigurava supstrat za glukoneogenezu. Blokiranjem lipogeneze, te smanjenjem malonil-CoA u jetri glukogon potiče i ketogenezu slobodnih masnih kiselina (74).

Glukoneogenezu i lipolizu potiču, a periferno iskorištavanje glukoze smanjuju adrenalini, kortizol i hormon rasta. Kortizol potiče proteinolizu, a hormon rasta lipolizu (73).

Svi poremećaji uzrokovani porastom stresnih hormona mogu se neutralizirati adekvatnom inzulinskom terapijom što govori da je ključni poremećaj u DKA nedostatak inzulina (75).

Uz tako promijenjen odnos hormona egzogeno unjeta ili endogeno stvorena glukoza ne može se metabolizirati niti pohraniti dok se alternativni izvori energije (slobodne masne kiseline i ketoni) pojačano oslobađaju i nakupljaju (74, 76).

Nakupljanje glukoze u izvanstaničnom prostoru zbog nemogućnosti transporta u stanicu i unutarstanične fosforilacije rezultira hiperglikemijom. Razina glikemije

prelazi bubrežni prag od 10 mmol/l te dovodi do glukozurije i osmotske diureze što se klinički manifestira poliurijom, te posljedično polidipsijom. Kako se poliurija ne može kompenzirati dovoljnim unosom tekućine razvit će se znakovi dehidracije.

Acetil-CoA nastao oksidacijom slobodnih masnih kiselina nepotpuno se oksidira do ketona, prvenstveno acetoacetata i β -hidroksimaslačne kiseline. Velika količina nastalih ketona ne može se iskoristiti kao izvor energije u mišićima već se nakupljaju dovodeći do ketonemije i metaboličke acidoze koja u pokušaju kompenzacije uzrokuje ubrzano, duboko disanje (Kussmaulovo disanje). Jednim dijelom acidoza je i laktička zbog hipoperfuzije tkiva uzrokovane dehidracijom. Aceton nastao neenzimatskom konverzijom iz acetoacetata daje specifičan miris dahu bolesnika. Ketoni se, vezani za katione (Na, K, P, Mg), izlučuju mokraćom i tako uzrokuju ketonuriju. Na taj način doprinose dehidraciji i gubitnu elektrolita zbog čega bubrezi gube sposobnost kompenzacije metaboličke acidoze. Dehidracijom uzrokovan sekundarni hiperaldosteronizam dodatno doprinosi gubitku kalija (74, 75).

1.5.3. Dijabetička ketoacidoza – klinička slika

Razvoj DKA najčešće je postepen. Nije nevažno koliko dugo simptomi traju. Oni dugotrajniji prethode težoj DKA s većim rizikom za razvoj komplikacija, a u novootkrivenih bolesnika prema nekim autorima znače i jaču disfunkciju β stanica te smanjuju mogućnost remisije bolesti (77, 78).

Poliurija, žeđ i polidipsija posljedica su osmotske diureze. Krvni tlak, puls, boja i turgor kože, te gubitak tjelesne mase pomoći će u procjeni stupnja dehidracije. Kako je ona obično hiperosmolarna i većinom unutarstanična može biti podcijenjena

kliničkim znakovima. Zažareni obrazi, Kussmaulovo disanje, miris daha po acetonu, bolovi u leđima ili abdomenu te povraćanje posljedica su acidoze. Uz arterijski pH manji od 7,1 osjetljivost respiratornog centra na hiperkapniju može biti smanjena te će izostati Kussmaulovo disanje. Tek nakon početne terapije, uz porast pH, razvit će se karakteristične respiracije. Poremećaj stanja svijesti može biti različitog stupnja. Od blage smetenosti do kome. Procjena neurološkog statusa na početku važna je zbog daljnjeg praćenja jer svako pogoršanje tijekom liječenja može biti znak intracerebralnih komplikacija.

Nekoliko je momenata koji doprinose kasnom prepoznavanju DKA. U dojenčadi i male djece deficit inzulina može se razviti naglo. Hiperventilacija, karakteristična za ketoacidozu, može biti pogrešno interpretirana kao astma ili pneumonija. Bolovi u trbuhu koji se često javljaju uz ketoacidozu mogu uputiti na akutni abdomen te i završiti na operacijskom stolu prije ispravne dijagnoze dijabetesa. Poliurija i enureza mogu biti shvaćene kao znaci urinarnog infekta, a polidipsija proglašena psihogenom. Povraćanje može navesti na dijagnozu gastroenterokolitisa ili sepse (65).

Udio bolesnika u kojih se u trenutku postavljanja dijagnoze bolest klinički prezentira stanjem dijabetičke ketoacidoze odraz je i upućenosti opće populacije te liječnika primarnoga kontakta u razvoj bolesti u djece odnosno organizacije i kvalitete zdravstvene zaštite. Promjene u udjelu takve kliničke prezentacije bolesti tijekom razdoblja praćenja mogu ukazivati na promjene u svijesti o pojavnosti bolesti u djece odnosno kompetentnosti (stupnju educiranosti) liječnika primarnoga kontakta (79). Činjenica da incidencija tip 1 ŠB u djece raste (21) sigurno da povećava informiranost i svijest opće populacije o prisutnosti i simptomima bolesti što će

rezultirati ranijim odlaskom liječniku i traženjem pomoći a to može promijeniti i udio djece u koje je bolest dijagnosticirana u teškom stanju DKA odnosno kasno. Prema nekim autorima učestalost DKA na početku bolesti smanjuje se (80, 81), ali ima i suprotnih rezultata (69, 82).

Zbog mogućnosti tragičnog ishoda, bilo smrtnog ili preživljavanje uz teške neurološke sekvele, nužno je smanjiti incidenciju DKA prvenstveno pravovremenim prepoznavanjem novooboljelih. Budući da se znatan broj DKA razvija u znanih i to loše kontroliranih bolesnika nužno ju je spriječiti pravilnim liječenjem dijabetesa tijekom interkurentnih bolesti, te vodeći računa o činjenici da pojedina djeca, posebno adolescenti, iz različitih razloga neredovito provode inzulinsku terapiju provocirajući tako recidive DKA. Najčešći motiv je želja za gubitkom tjelesne težine ili je takvo ponašanje posljedica mladenačkog bunta i poteškoća s prihvatanjem bolesti. To je skupina bolesnika koja zahtijeva ponavljane edukacije, nadzor nad procesom samokontrole i psihološku podršku što uključuje dodatnu aktivnost cijelog medicinskog tima i roditelja. Iako nijedan protokol u potpunosti ne eliminira rizik najozbiljnije komplikacije a to je cerebralni edem optimalnim liječenjem potrebno je omogućiti što sigurniji oporavak iz DKA .

2. HIPOTEZA

Pretpostavka je da s obzirom na geografski položaj te poznavajući incidenciju tipa 1 ŠB u djece susjednih zemalja, primjerice Slovenije i Mađarske, Hrvatska pripada u skupinu zemalja s umjerenim rizikom za razvoj bolesti. Istodobno pretpostavljamo da i u našoj zemlji vladaju uzlazni trend incidencije te pokazatelji sve ranije pojave bolesti, ali je upitno u kojoj mjeri s obzirom na burno razdoblje tranzicije i rata koje je Hrvatska prošla i prolazi.

Iako je Republika Hrvatska prostorno mala zemlja, postoje regionalne razlike u klimi, prehrambenim navikama i ostalim okolišnim faktorima. Kako su osim genetskih i faktori okoliša presudni za razvoj tipa 1 ŠB, držimo da regionalne razlike u faktorima okoliša mogu utjecati i na regionalne razlike u epidemiološkim osobitostima bolesti.

Udio dijabetičke ketoacidoze u načinu kliničke prezentacije tipa 1 ŠB znak je brze progresije, ali i kasna prepoznavanja bolesti. Za pretpostaviti je da je u nas postotak bolesnika u kojih je bolest dijagnosticirana u takvu kliničkom stanju sličan onom u ostalim europskim zemljama što je pokazatelj da se naš stupanj zdravstvene organizacije te educiranosti zdravstvenih radnika može nositi s onim ostalih europskih zemalja.

Devetogodišnje praćenje incidencije i kliničke prezentacije tipa 1 ŠB na cjelokupnom području Republike Hrvatske dalo bi odgovor na postavljene pretpostavke.

3. Cilj istraživanja

- Utvrditi incidenciju i trend incidencije tipa 1 šećerne bolesti u djece 0 – 14 godina u Republici Hrvatskoj u devetogodišnjem razdoblju
- Utvrditi razlike trenda incidencije prema dobnim skupinama: 0 – 4, 5 – 9, 10 – 14 godina
- Istražiti regionalne razlike u incidenciji i obrascu kliničke prezentacije
- Istražiti eventualne promjene obrasca kliničke prezentacije u Republici Hrvatskoj tijekom devetogodišnjeg praćenja
- Utvrditi sukladnost kliničke prezentacije na početku bolesti u Republici Hrvatskoj s onom u drugim europskim zemljama

4. Materijal i metode

Zemljopisna i populacijska obilježja: Studija je provedena na području Republike Hrvatske koja je jadranska i srednjeeuropska zemlja i u obliku luka se proteže od Dunava na sjeveroistoku do Istre na zapadu i Prevlake na jugoistoku. Graniči na zapadu sa Slovenijom, na sjeveru sa Mađarskom, a na istoku sa Srbijom i Crnom Gorom te Bosnom i Hercegovinom. Na ukupnoj površini od 89 810 km² (površina kopna 56 538 km², ostatak površina pripadajućeg obalnog mora) živi prema popisu stanovništva iz 2001. godine 4 437 600 stanovnika. 54% stanovništva živi u gradskim naseljima od kojih je najveći glavni grad, Zagreb. Bruto domaći proizvod (BDP) po glavi stanovnika u 2003. godini iznosi 6385 USD, dok je stopa smrtnosti dojenčadi u 2003. godini iznosila 6,33 na 1000 živorođenih (83).

1991. godine Hrvatska, koja je do tada bila u sastavu SFR Jugoslavije, proglasila je svoju nezavisnost nakon čega je uslijedila srpska pobuna potpomognuta od strane JNA i Srbije uz okupaciju 1/3 hrvatskog teritorija. 1992. godine, u tijeku domovinskog rata Hrvatska postaje međunarodno priznata država te članica UNa, a 1998. godine i posljednji okupirani dio Hrvatske biva vraćen pod hrvatsku vlast. Tijekom rata 10668 osoba je poginulo, 37810 ih je ranjeno a 4273 djece ostalo je bez jednog ili oba roditelja (83).

Utvrđivanje broja bolesnika i kliničkih osobitosti: U Hrvatskoj djeca oboljela od šećerne bolesti ili ona pod sumnjom da od nje boluju započinju liječenje na pedijatrijskim bolničkim odjelima. Na taj način bolnički pedijatri koji imaju iskustva

u radu s djecom oboljelom od šećerne bolesti postavljaju definitivnu dijagnozu bolesti, uvode terapiju i provode edukaciju roditelja i djece te dalje praćenje. Zbog toga su kao prvi izvor podataka poslužile informacije dobivene izravnim pismenim kontaktom s pedijatrima koji liječe djecu oboljelu od ŠB. Podaci za razdoblje od 1995. do 1998. sakupljeni su retrospektivno, a oni od 1999. do 2003. prospektivno. Po završetku svake kalendarske godine od svih uključenih pedijatrijskih odjela uz pomoć upitnika dobiven je popis novootkrivenih bolesnika, koji je uključivao ime i prezime, datum rođenja, spol, datum prve doze inzulina te adresu. Kako bi se utvrdili simptomi koji su prethodili dijagnozi, njihovo trajanje, stupanj metaboličkog poremećaja u trenutku postavljanja dijagnoze te učestalost ŠB u srodnika u prvom koljenu, upitnik je sadržavao i dodatna pitanja (upitnik je naveden u Dodatku). Podaci vezani uz kliničku prezentaciju na početku bolesti za cijelu skupinu prikupljeni su retrospektivno iz dostupnih povijesti bolesti.

Visina šećera u krvi te pH i bikarbonati dobiveni su određivanjem glikemije te acidobaznoga statusa (ABS), što pripada u rutinski postupak pri procjeni stupnja metaboličkog poremećaja u novootkrivenih bolesnika sa ŠB. Razina šećera u krvi određivana je standardnom metodom glukoza oksidaze. Razmatrana je najviša vrijednost izmjerena u posljednjih 24 sata prije uvođenja terapije inzulinom. Vrijednost pH i bikarbonata dobivena je određivanjem ABS kod primitka u bolnicu. Težina DKA klasificirana je prema preporukama Lawson Wilkins Pediatrics Endocrine Society. U teškoj DKA vrijednost pH je $<7,10$, bikarbonata <5 mmol/l, u umjerenoj pH $7,10-7,19$, bikarbonati $5-10$ mmol/l, u blagoj pH $7,20-7,29$, bikarbonata $10-15$ mmol/l (66).

U ispitivanje su bili uključeni bolesnici u kojih je tip 1 ŠB bila dijagnosticirana između 01. siječnja 1995. i 31. prosinca 2003. godine. Bolest je bila dijagnosticirana, a inzulinsko liječenje započeto prije navršenih petnaest godina. Mjesto prebivališta za tu djecu bilo je na području Republike Hrvatske barem 6 mjeseci prije postavljanja dijagnoze. Dijagnoza tip 1 ŠB postavljena je prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) (84). Početkom bolesti smatra se dan prve primjene inzulina.

Kao drugi izvor poslužili su podaci o ućlanjenju bolesnika u Hrvatski savez dijabetičkih udruga, nezavisnu humanitarnu organizaciju koja distribuira časopise i ostale pismene informacije, organizira edukativne i rekreativne programe uključivo i ljetne kampove svojih članova. Pregledom podataka izdvojeni su članovi u kojih je inzulinska terapija uvedena u dobi do petnaeste godine života, a registrirani su u razdoblju od 1. siječnja 1995. do 31. prosinca 2003. godine.

Moguće regionalne razlike promatrane su u tri područja; Istočnoj, Središnjoj i Južnoj Hrvatskoj na prostoru pripadajućih županija. Istočna Hrvatska obuhvaća prostor Slavonije, Baranje i Zapadnog Srijema na kojem je smješteno pet županija: Osječko-Baranjska, Vukovarsko-Srijemska, Brodsko-Posavska, Požeško-Slavonska i Virovitičko-Podravska. Središnja Hrvatska smještena je na sjeverozapadnom dijelu zemlje, najgušće je naseljeni dio Hrvatske, gdje živi gotovo polovica sveukupnog stanovništva. Uključuje osam županija (Zagrebačku, Krapinsko-Zagorsku, Varaždinsku, Međimursku, Koprivničko-Križevačku, Bjelovarsko-Bilogorsku, Sisačko-Moslavačku i Karlovačku) koje poput prstena okružuju glavni grad Zagreb. Preostali dio Hrvatske označen je nazivom Južna Hrvatska, a predstavlja vrlo raznoliko područje od gorskog dijela na jugozapadu koji Središnju Hrvatsku spaja s

Istrom, Primorjem i Dalmacijom. Uključuje sedam županija: Primorsko-Goransku, Istarsku, Ličko-Senjsku, Zadarsku, Šibensko-Kninsku, Splitsko-Dalmatinsku, Dubrovačko-Neretvansku.

Statistička analiza: Pouzdanost podataka o novootkrivenim bolesnicima ispitana je capture-recapture metodom koja koristi dva neovisna izvora podataka (85, 86).

Gruba incidencija izražena je brojem novootkrivenih bolesnika s tipom 1 ŠB na 100000 djece iste dobi i spola na godinu, i to za dobnu skupinu 0-14 godina te za dobne podskupine 0-4, 5-9 i 10-14 godina, ukupno i prema spolu. Podaci o broju stanovnika dobiveni su iz Državnog zavoda za statistiku, prema popisu stanovništva 1991. i 2001. te godišnjoj procjeni za razdoblja između popisa. Broj djece u dobi od 0 do 14 godina u opadanju je sa 921186 u 1995. godini na 729300 u 2003. godini. Za izračun rezultata u pojedinim regijama, bazirano na pripadnim županijama, korišteni su podaci o broju stanovnika prema procjeni za 2001, 2002, i 2003. godinu. Od 1995. do 2000. godine korištene su procjene broja stanovnika za 2001. godinu (87).

Waldovom metodom procijenjen je 95% interval pouzdanosti (CI) uz primjenu normalne aproksimacije Poissonove distribucije.

Za izračun standardizirane incidencije primjenjivana je metoda direktne standardizacije na standardnu svjetsku populaciju za dob 0-14 godina, ukupno i prema spolu.

Za analizu promjena u incidenciji za razdoblje od 1995. do 2003. godine, razliku u trendu incidencije između dobni skupina i između spolova te za usporedbu

skupina pri procjeni mogućih regionalnih razlika primjenjivan je Poissonov regresijski model.

Metoda logističke regresije te Cochran-Mentel-Haenszelov test korišteni su za analizu faktora sa mogućim utjecajem na učestalost DKA.

Trend učestalosti DKA u devetogodišnjem razdoblju ispitan je Cochran-Armitage trend testom.

Obilježja zabilježena ili izmjerena u trenutku otkrivanja bolesti ispitana su jednosmjernom analizom varijanci (ANOVA).

P vrijednost manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom.

U obradi su korišteni statistički paketi SAS i Statistica, oba licencirana na Sveučilištu u Zagrebu, Hrvatska.

5. Rezultati

5.1. Incidencija tip 1 šećerne bolesti u djece u republici Hrvatskoj

Utvrđivanje broja bolesnika: U razdoblju od 1. siječnja 1995. do 31. prosinca 2003. godine 692 djece oboljelo je od tip 1 ŠB, od toga 323 djevojčice i 369 dječaka. Najveći broj oboljelih u dobi je od 10-14 godina (303) dok je broj manji u mlađim dobnim skupinama (255 u dobi od 5-9 godina, 134 u dobi od 0-4 godine) (Tablica 3).

Tablica 3. Incidencija šećerne bolesti tip 1 u djece – gruba incidencija po dobi na 100000 osoba na godinu i standardizirana incidencija za dobnu skupinu od 0-14 godina za razdoblje od 1995-2003. godine

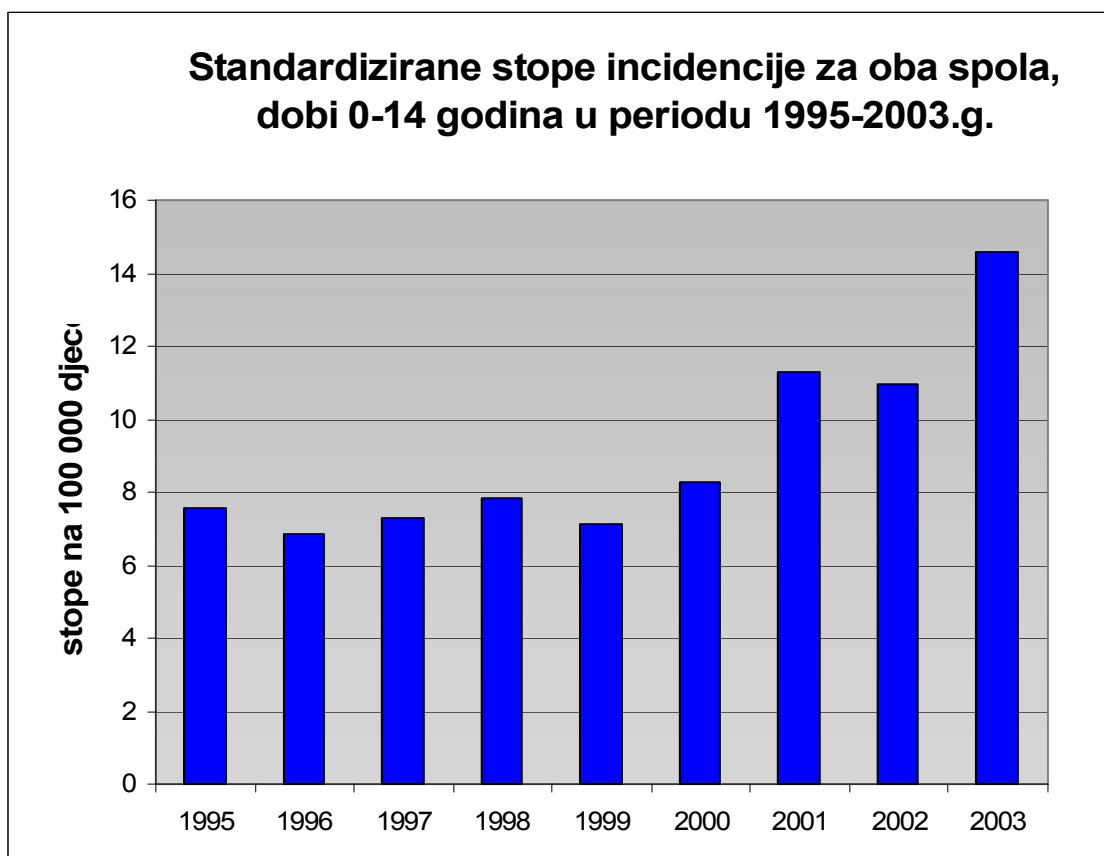
Dob	Ukupno oboljeli (N)	Populacija	Incidencija (95% CI)
0-4	134	2323316	5,77 (4,79-6,74)
5-9	255	2600755	9,80 (8,60-11,01)
10-14	303	2722310	11,13 (9,88-12,38)
0-14	692	7646381	9,05 (8,38-9,72)
Standard. incid.			8,87 (8,21-9,54)

Za razdoblje od 1993. do 1998. podaci su prikupljeni retrogradno. Od 273 oboljele djece 271 je utvrđeno u prvom izvoru, bolničkim izvještajima, 2 oboljele djece samo u drugom izvoru, registru Hrvatskog saveza dijabetičkih udruga, a 120 oboljele djece je utvrđeno u oba izvora. Upotrebom capture-recapture metode za razdoblje od 1995. do 1998. godine procijenjen ukupan broj novih bolesnika je 275 a pouzdanost podataka iznosila je 98,5%. Za razdoblje od 1999. do 2003. godine od 419 oboljelih 147 ih je utvrđeno u oba izvora, 414 oboljelih u prvom izvoru, a 5 oboljelih samo u drugom izvoru. Upotrebom capture-recapture metode za razdoblje od 1999. do 2003. godine procijenjen ukupan broj novih bolesnika je 428, a pouzdanost podataka za isto razdoblje procijenjena je na 96,7%. Za cijelo ispitivano razdoblje od 1995. do 2003. godine pouzdanost podataka iznosi 97,4%. Između dva promatrana razdoblja nema statistički značajne razlike u stupnju pouzdanosti podataka (Z 1,57, P 0,057).

Ukupna incidencija: Gruba incidencija u promatranom razdoblju za dobnu skupinu od 0-14 godina iznosi 9,05 na 100000 osoba iste dobi i spola na godinu (95% CI 8,38-9,72). Gruba incidencija kretala se od 7,81 na 100000/godinu (95% CI 6,01-9,62) za 1995. godinu do 14,80 na 100000/godinu (95% CI 12,01-17,60) za 2003. godinu s medijanom grube incidencije za cijelo razdoblje od 8,04 na 100000/godinu te interkvartalnim rasponom 3,93. Standardizirana incidencija za istu dobnu skupinu iznosi 8,87 na 100000/godinu (95% CI 5,07-12,68) (Tablica 3).

Standardizirana godišnja incidencija za cijelo razdoblje za dobnu skupinu od 0-14 godina i oba spola prikazana je na slici 2. Uočljiv je porast incidencije nakon 1999. godine.

Slika 1 Standardizirana godišnja stopa incidencije tip 1 ŠB dobne skupine 0-14 godina za razdoblje od 1995. do 2003 godine.



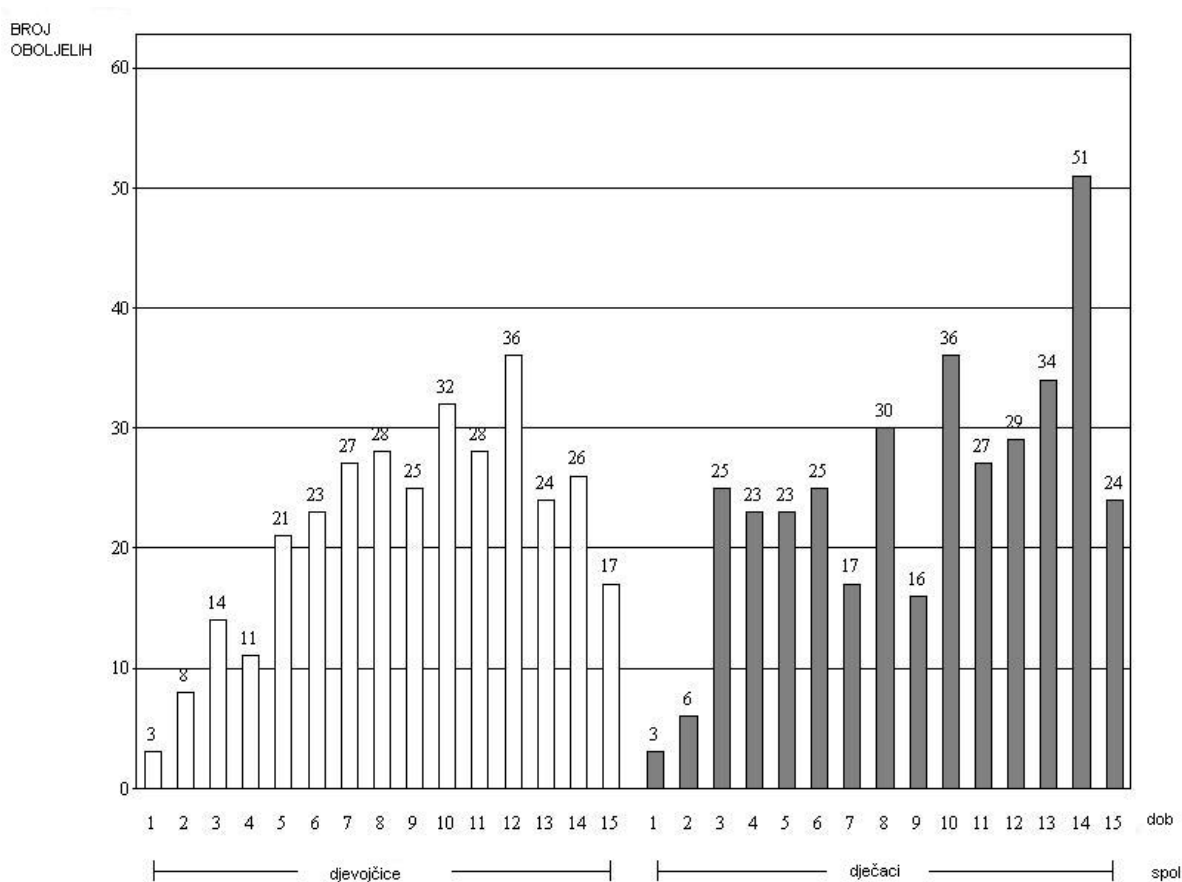
Dob: Srednja dob u kojoj je bolest dijagnosticirana u sve djece iznosila je 9,3 godine (min-max = 0,2-14,9); 9,4 (min-max = 0,2-14,9) za dječake i 9,1 (min-max = 0,8-14,9) za djevojčice.

Za cijelo razdoblje gruba incidencija za dobnu skupinu 0 - 4 godine bila je 5,77 na 100000/godinu (95% CI: 4,79-6,74). To je značajno niže nego što je gruba incidencija u dobnoj skupini 5 – 9 godina [9,8 na 100000/godinu (95% CI: 8,60-

11,01)] i dobnoj skupini 10-14 godina [11,13 na 100000/godinu (95% CI: 9,88-12,38)] ($P < 0.001$, d.f.=3, χ^2 test) (Tablica 3).

Broj oboljele djece prema dobi i spolu za cijelo razdoblje prikazan je na slici 3.

Slika 3. Broj oboljele djece prema dobi i spolu u cijelom razdoblju.



Prema metodi Poissonove regresije u dobnoj skupini od 5-9 godina prisutan je 1,72 puta (95% CI: 1,39-2,12) veći rizik, a u dobnoj skupini od 10-14 godina 1,94 puta (95% CI: 1,58-2,39) veći rizik od pojave bolesti u odnosu na dobnu skupinu od 0-4 godine.

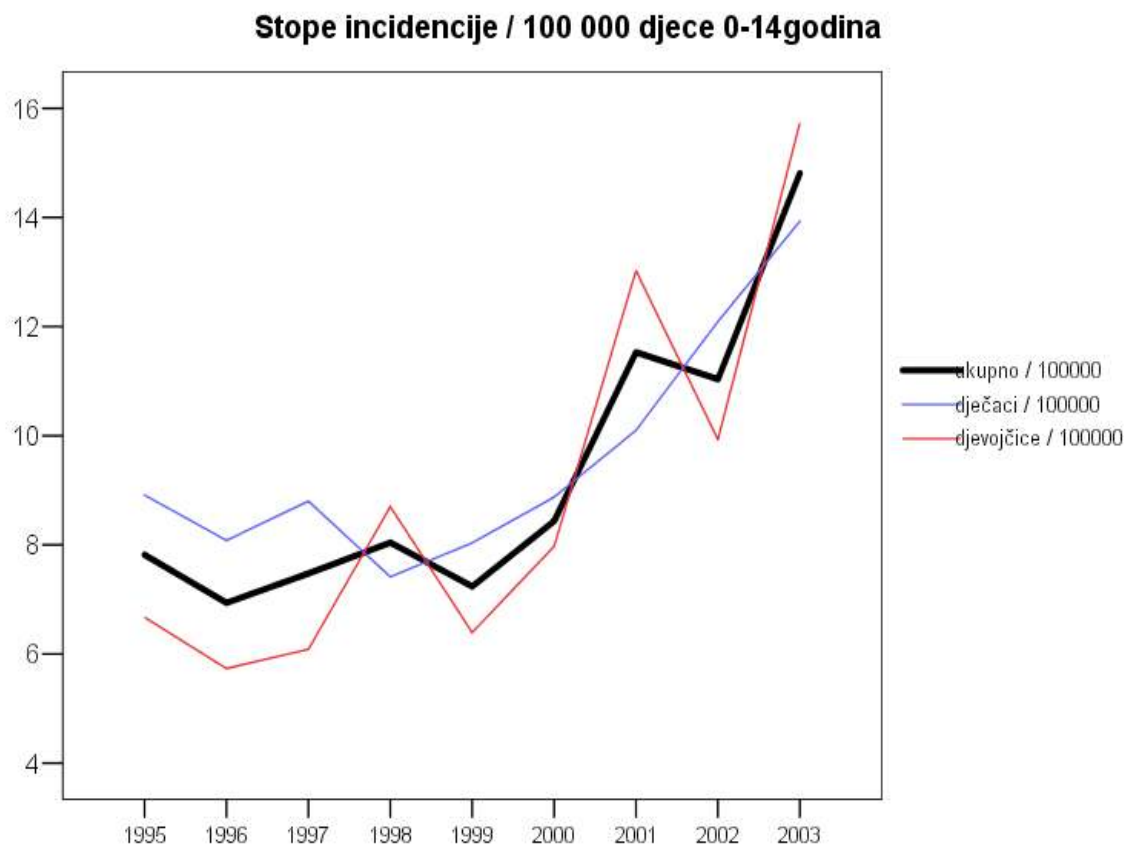
Spol: Omjer dječaka i djevojčica u cijeloj dobnoj skupini od 0-14 godina bio je 1,14. U dobnoj podskupini od 0-4 godine omjer dječaka i djevojčica bio je 1,43, za dob od 5-9 godina 0,88, a za dob od 10-14 godina 1,27. Gruba incidencija za dječake bila je 9,42 na 100000/godinu (95% CI 8,46-10,38), a za djevojčice 8,66 na 100000/godinu (95% CI 7,71-9,60). Standardizirana incidencija za dječake bila je 9,26 na 100000/godinu (CI 95% 8,30-10,21), a za djevojčice 8,47 na 100000/godinu (CI 95% 7,54-9,41) (Tablica 4). Iako je u dječaka incidencija bila viša nego u djevojčica, utjecaj spola na incidenciju nije bio statistički značajan (χ^2 1,98; P 0,1592).

Tablica 4. Incidencija tip 1 ŠB u djece – gruba incidencija po dobi i spolu na 100000 osoba na godinu i standardizirana incidencija za dobnu skupinu od 0-14 godina po spolu za razdoblje od 1995-2003. godine

Djevojčice Oboljeli (N)	Popula cija	Incidencija (95% CI)	Dječaci Oboljeli (N)	Popula cija	Incidencija (95% CI)
(0-4) 55	1131772	4,86 3,58-6,14	(0-4) 79	1191544	6,63 5,17-8,09
(5-9) 135	1268232	10,64 8,85-12,44	(5-9) 120	1332523	9,01 7,39-10,62
(10-14) 133	1330509	10,00 8,30-11,7	(10-14) 170	1391801	12,21 10,38-14,05
(0-14) 323	3730513	8,66 7,71-9,60	(0-14) 369	3915869	9,42 8,46-10,38
Standard. incid.		8,47 7,54-9,41	Standard. incid.		9,26 8,30-10,21

Trend incidencije: Tijekom cijelog promatranog razdoblja zabilježen je značajno uzlazan trend incidencije (χ^2 32,6; $P < 0,001$) (Slika 4). Godišnji porast incidencije iznosio je 9,0 % (95% CI: 5,8%–12,2%). Porast incidencije bio je statistički značajan u svim dobnim podskupinama. Najveći godišnji porast incidencije od 14,0% (95% CI: 8,8%-22,52%), (χ^2 14,89; P 0,0001) zabilježen je u najmlađoj dobnoj podskupini (0-4 godina). Godišnji porast bio je niži u starijim dobnim podskupinama: 8,3% (95% CI: 3,2%-13,7%), (χ^2 10,36; P 0,00013) u dobnoj podskupini 5-9 godina, i 7,7% (95% CI: 3,1%-12,7%), (χ^2 10,76; P 0,00010) u dobnoj podskupini 10-14 godina. Iako je najmlađa dobna podskupina imala najveći prosječan porast incidencije, nije bilo statistički značajne razlike u trendu incidencije između dobnih podskupina (χ^2 2,26; P 0,32).

Slika 4. Stopa icidencije ukupno i podjelom po spolu za Republiku Hrvatsku u razdoblju 1995-2003. godina.



Upotrebom Poissonovog regresijskog modela utvrđena je statistički značajna razlika u incidenciji između dobnih podskupina (χ^2 45,8; $P < 0,0001$), ali ne i između spolova (χ^2 1,98; P 0,1592). Utvrđen je statistički značajan godišnji porast incidencije u svih ispitanika (χ^2 32,87; $P < 0,0001$). Prisutan je statistički značajan međudnos između spola i dobi na incidenciju (χ^2 6,71; P 0,0349). To znači da se utjecaj dobi na

incidenciju bolesti razlikuje prema spolu. Porast incidencije s dobi bio je prisutan u dječaka dok u djevojčica do porasta incidencije dolazi u dobnoj skupini od 0-4 godine do dobne skupine 5-9 godina, ali nakon 9. godine incidencija ostaje konstantna i ne pokazuje daljnji porast (Tablica 5).

Drugi odnosi nisu imali statističku značajnost. Trend incidencije nije pokazivao razliku između dobni podskupina (χ^2 2,26; P 0,3224), kao niti između spolova (χ^2 3,61; P 0,0576) (Tablica 5).

Tablica 5. Poissonova regresijska analiza incidencije tip 1 ŠB za razdoblje od 1995 – 2003. godine.

	DF	χ^2	P
Spol	1	1,98	0,159
Dob¹	2	45,85	<0,0001
Godina²	1	32,87	<0,0001
Spol, dob	2	6,71	0,0349
Godina, dob	2	2,26	0,3224
Godina, spol	1	3,61	0,0576

1 – dob je podijeljena u skupine 0-4, 5-9, 10-14, 2 – kalendarska godina

5.2. Regionalne razlike u incidenciji tip 1 šećerne bolesti u djece u Republici Hrvatskoj

Incidencije tip 1 ŠB ukupno te podjelom po dobi i spolu u pojedinim regijama Republike Hrvatske prikazane su u Tablici 6.

Trend incidencija tip 1 ŠB u djece ukupno i podjelom po dobi u pojedinim regijama Republike Hrvatske prikazan je u Tablici 7.

Tablica 6. Incidencija tip 1 šećerne bolesti u djece – gruba incidencija po dobi i spolu na 100000 osoba iste dobi i spola na godinu u pojedinim regijama za razdoblje od 1995-2003. godine.

DOB / SPOL	Istočna Hrvatska Broj oboljelih Incidencija (95% CI)	Središnja Hrvatska Broj oboljelih Incidencija (95% CI)	Južna Hrvatska Broj oboljelih Incidencija (95% CI)
0 - 4	38 7,63 5,41-10,77	57 5,58 4,23-7,36	40 5,97 4,30-8,29
5 – 9	47 9,09 6,71-12,31	107 10,30 8,44-12,56	101 14,14 11,52-17,37
10 – 14	55 10,25 7,74-13,57	125 11,23 9,34-13,5	122 15,36 12,73-18,55
0 - 14	140 8,93 7,44-10,71	289 8,64 7,59-9,84	263 10,91 9,44-12,60
0 – 14 dječaci	74 9,46 7,42-12,06	155 9,28 7,83-11,01	140 11,82 9,82-14,23
0 – 14 djevojčice	66 8,42 6,47-10,97	134 8,04 6,65-9,72	123 10,06 8,18-12,37

Tablica 7. Trend incidencija tip 1 šećerne bolesti u djece ukupno i u dobnim skupinama u pojedinim regijama za razdoblje od 1995-2003. godine

DOB	Istočna Hrvatska Godišnji porast incidencije - % 95% CI X², P	Središnja Hrvatska Godišnji porast incidencije - % 95% CI X², P	Južna Hrvatska Godišnji porast incidencije - % 95% CI X², P
0 - 4	16,0 (95%CI 6,1-27,1) 10,5; <0,001	8,9 (95%CI 0,6-17,9) 4,54; 0,03	11,7 (95%CI 2,7-21,4) 6,81; 0,0091
5 – 9	9,2 (95%CI 0,7-18,4) 4,6; 0,03	2,5 (95%CI 0,0-9,0) 0,64; 0,42	5,1 (95%CI 0,0-11,9) 2,41; 0,12
10 – 14	9,1 (95%CI 0,9-18,0) 4,78; 0,02	2,4 (95%CI 0,0-8,6) 0,66; 0,41	5,0 (95%CI 0,0-11,5) 2,58; 0,10
0 - 14	11,4 (95%CI 3,9-19,4) 9,42; 0,0021	4,6 (95%CI 0,0-9,8) 3,3; 0,06	7,2 (95%CI 1,8-12,9) 7,03; <0,008

5.2.1. Istočna Hrvatska

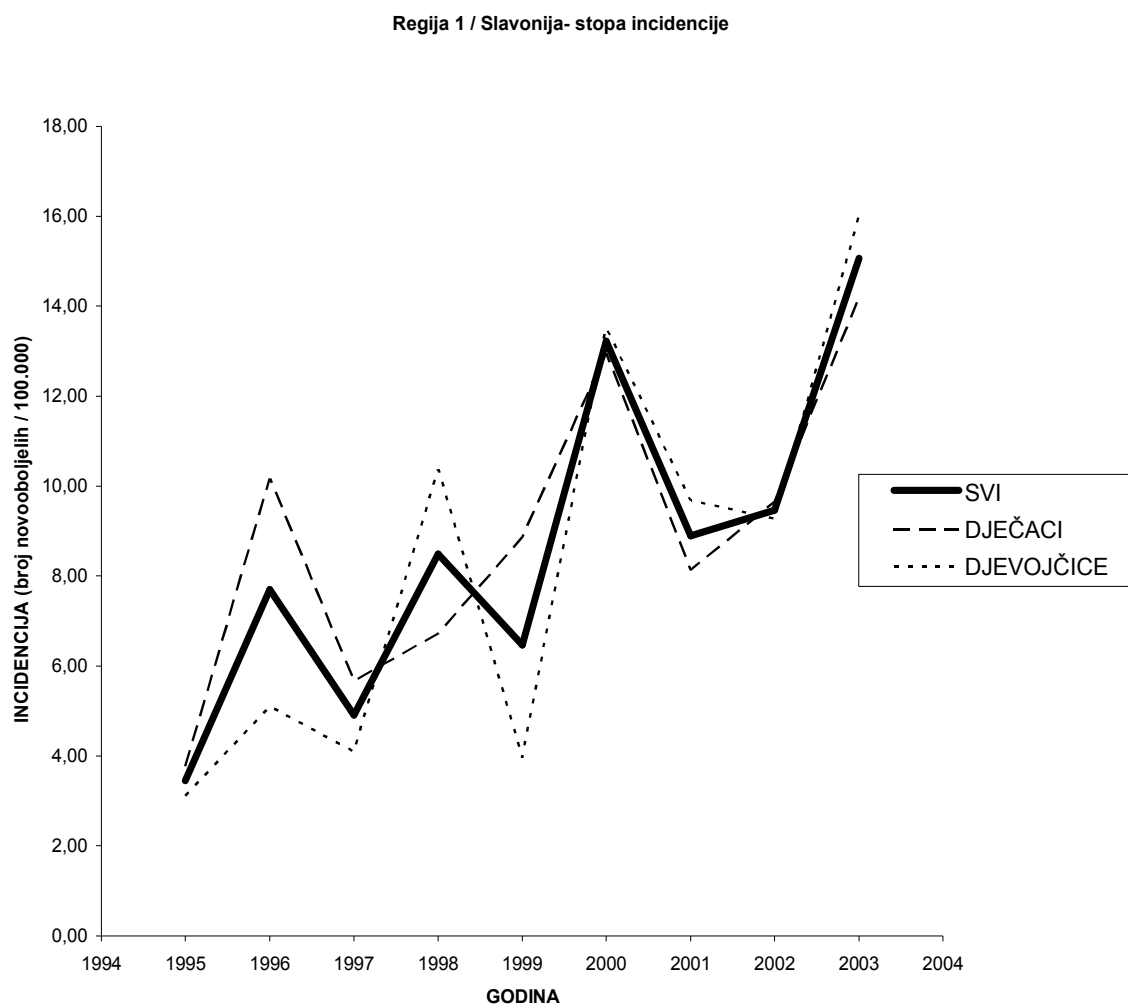
U razdoblju od 1. siječnja 1995. do 31. prosinca 2003. godine u regiji Istočna Hrvatska 140 djece oboljelo je od tip 1 ŠB, od toga 66 djevojčice i 74 dječaka. Najveći broj oboljelih u dobi je od 10-14 godina (ukupno 55, od toga 29 dječaka i 26

djevojčica) dok je broj manji u mlađim dobnim podskupinama [47 u dobi od 5-9 godina (20 dječaka i 27 djevojčica), 38 u dobi od 0-4 godine (25 dječaka i 13 djevojčica)] (Tablica 6).

Gruba incidencija u promatranom razdoblju za dobnu skupinu od 0-14 godina iznosi 8,93 na 100000/godinu (CI 95% 7,44-10,71). Gruba incidencija kretala se od 3,94 na 100000/godinu (95% CI 1,68-9,22) za 1995. godinu do 15,7 na 100000/godinu (95% CI 10,08-24,44) za 2003. godinu. U dječaka incidencija je bila u rasponu do 4,42 na 100000/godinu (95% CI 1,46-13,42) 1995. godine do 14,72 na 100000/godinu (95% CI 7,79-27,89) 2003. godine. Za djevojčice incidencija je rasla od 3,51 na 100000/godinu (95% CI 0,97-12,63) 1995. godine do 16,73 na 100000/godinu (95%CI 9,05-30,92) 2003. godine.

Godišnja incidencija za cijelo razdoblje za dobnu skupinu od 0-14 godina i oba spola prikazana je na Slici 5. Uočljive su varijacije u godišnjim stopama incidencije ali prisutan je zamjetan porast incidencije ukupno i u oba spola naročito nakon 1999. godine.

Slika 5. Stopa incidencije ukupno i podjelom prema spolu za područje Istočne Hrvatske u razdoblju do 1995-2003. godine.



U istom razdoblju gruba incidencija za dobnu podskupinu 0 - 4 godine bila je 7,63 na 100000/godinu (95% CI: 5,41-10,77). To je niže nego što je gruba incidencija u dobnoj podskupini 5 – 9 godina [9,09 na 100000/godinu (95% CI: 6,71-12,31)] i

dobnoj podskupini 10-14 godina [10,25 na 100000/godinu (95% CI: 7,74-13,57)].

(Tablica 6)

Omjer dječaka i djevojčica u cijeloj dobnoj skupini od 0-14 godina bio je 1,12. U dobnoj podskupini od 0-4 godine omjer dječaka i djevojčica bio je 1,92, za dob od 5-9 godina 0,74, a za dob od 10-14 godina 1,11. Gruba incidencija za dječake bila je 9,46 na 100000/godinu (95% CI 7,42-12,06), a za djevojčice 8,42 na 100000/godinu (95% CI 6,47-10,97) (Tablica 6). Iako je u dječaka incidencija bila viša nego u djevojčica, utjecaj spola na incidenciju u regijama nije bio statistički značajan (χ^2 0,04, p 0,99947) (Tablica 8).

Tijekom cijelog promatranog razdoblja zabilježen je značajno uzlazan trend incidencije (χ^2 9,42; P 0,0021). Godišnji porast incidencije iznosio je 11,4 % (95% CI 3,9-19,4) i porast incidencije bio je statistički značajan u svim dobnim podskupinama. Najveći godišnji porast incidencije od 16,0% (95% CI 6,1-27,1), (χ^2 10,5; P 0,001) zabilježen je u najmlađoj dobnoj podskupini (0-4 godina). Godišnji porast bio je niži u starijim dobnim podskupinama: 9,2% (95% CI 0,7-18,4), (χ^2 4,6; P 0,03) u dobnoj podskupini 5-9 godina, i 9,1% (95% CI 0,9-18,0) (χ^2 4,78; P 0,02) u dobnoj podskupini 10-14 godina (Tablica 7).

5.2.2. Središnja Hrvatska

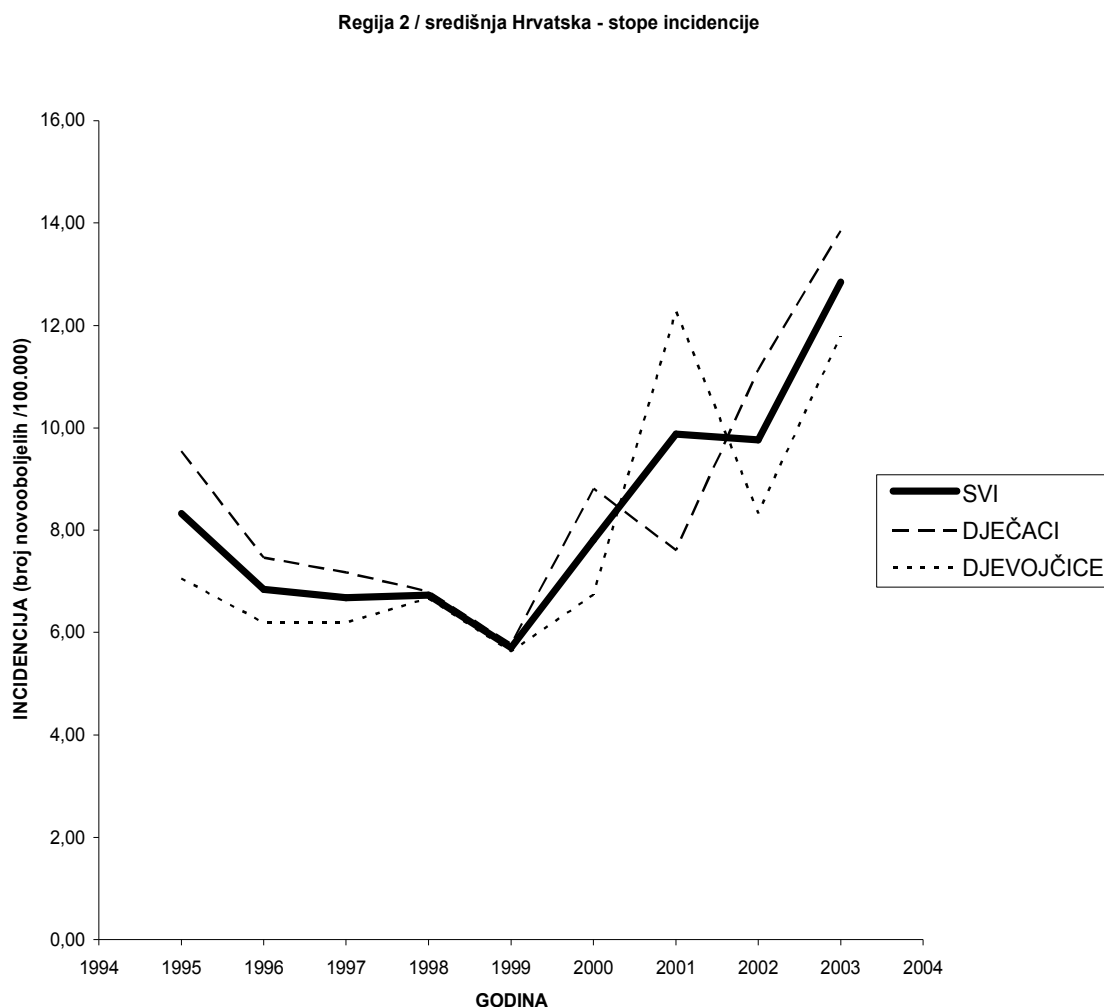
U razdoblju od 1. siječnja 1995. do 31. prosinca 2003. godine u Središnjoj Hrvatskoj 289 djece oboljelo je od tip 1 ŠB, od toga 134 djevojčice i 155 dječaka. Najveći broj oboljelih u dobi je od 10-14 godina (125, od toga 69 dječaka i 56

djevojčica) dok je broj manji u mlađim dobnim podskupinama [107 u dobi od 5-9 godina (53 dječaka i 54 djevojčice), 57 u dobi od 0-4 godine (33 dječaka i 24 djevojčice)] (Tablica 6).

Gruba incidencija u promatranom razdoblju za dobnu skupinu od 0-14 godina iznosi 8,64 na 100000/godinu (95% CI 7,59-9,84). Gruba incidencija kretala se od 9,17 na 100000/godinu (95% CI 6,17-13,63) za 1995. godinu do 12,88 na 100000/godinu (95% CI 9,20-18,03) za 2003. godinu. U dječaka gruba incidencija bila je u rasponu od 10,63 na 100000/godinu (95% CI 6,44-17,53) 1995. godine do 14,22 na 100000/godinu (95% CI 9,11-22,18) 2003. godine. Za djevojčice gruba incidencija je rasla od 7,92 na 100000/godinu (95% CI 4,39-14,27) 1995. godine do 11,66 na 100000/godinu (95% CI 7,07-19,24) 2003. godine.

Godišnja incidencija za cijelo razdoblje za dobnu skupinu od 0-14 godina i oba spola prikazana je na slici 6. Uočljiv je stabilan porast stope incidencije nakon 1999. godine dok u prethodnom razdoblju bilježimo i blagi pad incidencije (Slika 6).

Slika 6. Stopa incidencije ukupno i podjelom prema spolu za područje Središnje Hrvatske u razdoblju 1995. do 2003. godina.



Za cijelo razdoblje gruba incidencija za dobnu podskupinu 0 - 4 godine bila je 5,58 na 100000/godinu (95% CI: 4,23-7,36). Gruba incidencija bila je viša u dobnoj podskupini 5 – 9 godina [10,30 na 100000/godinu (95% CI: 8,44-12,56)] i dobnoj podskupini 10-14 godina [11,23 na 100000/godinu (95% CI: 9,34-13,50)] (Tablica 6).

Omjer dječaka i djevojčica u cijeloj dobnoj skupini od 0 - 14 godina bio je 1,15. U dobnoj podskupini od 0 - 4 godine omjer dječaka i djevojčica bio je 1,37, za dob od 5 - 9 godina 0,98, a za dob od 10 - 14 godina 1,23. Gruba incidencija za dječake bila je 9,28 na 100000/godinu (95% CI 7,83-11,01), a za djevojčice 8,04 na 100000/godinu (95% CI 6,65-9,72). Iako je u dječaka incidencija bila viša nego u djevojčica, utjecaj spola na incidenciju u regiji nije bio statistički značajan (χ^2 0,04; P 0,9994) (Tablica 8).

U regiji je tijekom cijelog promatranog razdoblja zabilježen uzlazan trend incidencije koji međutim nije bio statistički značajan (χ^2 3,3; P 0,06). Godišnji porast incidencije iznosio je 4,6 % (95% CI 0,0-9,8). Porast incidencije bio je statistički značajan jedino u najmlađoj dobnoj podskupini onoj od 0 - 4 godine i iznosio je 8,9% [(95% CI 0,6-17,9), (χ^2 4,54, P 0,03)] dok u starijim dobnim podskupinama značajnosti nije bilo. Godišnji porast incidencije u dobnoj podskupini od 5 - 9 godina iznosio je 2,5% [(95% CI 0,0-9,0), (χ^2 0,64, P 0,42)], a u dobnoj podskupini 10 - 14 godina 2,4% (95% CI: 0,0-8,6), (χ^2 0,66, P 0,41)] (Tablica 7).

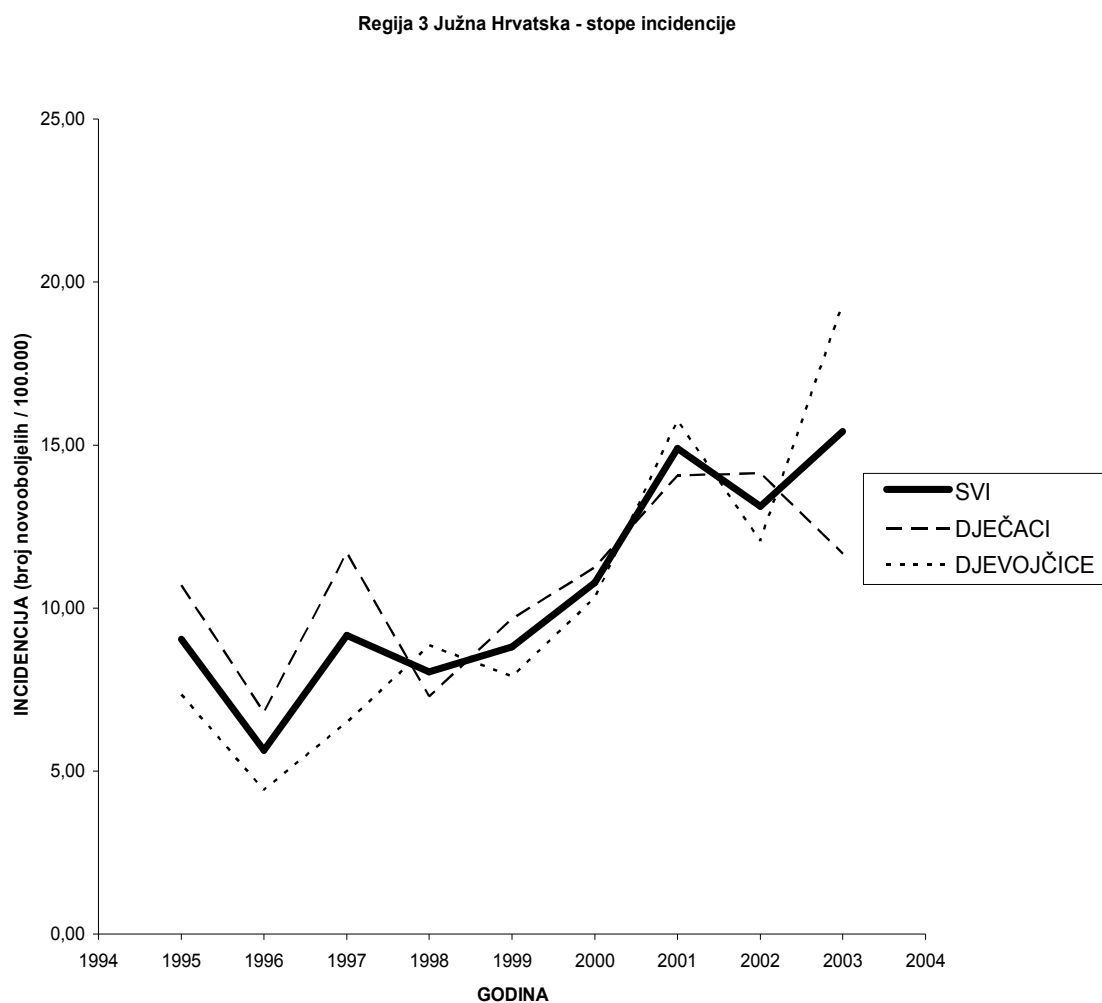
5.2.3. Južna Hrvatska

U razdoblju od 1. siječnja 1995. do 31. prosinca 2003. godine u Južnoj Hrvatskoj 263 djece oboljelo je od tip 1 ŠB, od toga 123 djevojčice i 140 dječaka. Najveći broj oboljelih u dobi je od 10 - 14 godina (122, od toga 71 dječak te 51 djevojčica). U mlađim dobnim podskupinama broj oboljelih je manji [101 u dobi od 5 - 9 godina (57 dječaka i 54 djevojčice), 40 u dobi od 0 - 4 godine (22 dječaka i 18 djevojčica)]. (Tablica 6)

Gruba incidencija u promatranom razdoblju za dobnu skupinu od 0 - 14 godina iznosi 10,91 na 100000/godinu (95% CI 9,44-12,60). Gruba incidencija kretala se od 10,24 na 100000/godinu (95% CI 6,54-16,02) za 1995. godinu do 15,29 na 100000/godinu (95% CI 10,49-22,29) za 2003. godinu. U dječaka incidencija je bila u rasponu do 12,06 na 100000/godinu (95% CI 6,88-21,14) 1995. godine do 12,39 na 100000/godinu (95% CI 6,97-22,04) 2003. godine. Za djevojčice incidencija je rasla od 8,7 na 100000/godinu (95% CI 4,48-16,87) 1995. godine do 18,88 na 100000/godinu (95% CI 11,76-30,31) 2003. godine.

Godišnja incidencija za cijelo razdoblje za dobnu skupinu od 0 - 14 godina i oba spola prikazana je na Slici 7. Varijacija u godišnjoj stopi incidencije prisutnija je u dječaka u prvom dijelu promatranog razdoblja a u djevojčica u drugom dijelu. Sveukupno zamjetan je jasan porast incidencije nakon 1998. godine.

Slika 7. Stopa incidencije ukupno i podjelom prema spolu za područje Južne Hrvatske u razdoblju od 1995. do 2003. godine.



Za cijelo razdoblje gruba incidencija za dobnu skupinu 0 - 4 godine bila je 5,97 na 100000/godinu (95% CI: 4,30-8,29). Gruba incidencija u starijim dobnim podskupinama bila je viša. U dobnoj podskupini od 5 – 9 godina iznosila je 14,14 na

100000/godinu (95% CI: 11,52-17,37) a u dobnoj podskupini od 10 - 14 godina 15,36 na 100000/godinu (95% CI: 12,73-18,55) (Tablica 6).

Omjer dječaka i djevojčica u cijeloj dobnoj skupini od 0 - 14 godina bio je 1,13. U dobnoj podskupini od 0 - 4 godine omjer dječaka i djevojčica bio je 1,22, za dob od 5 - 9 godina 1,05, a za dob od 10 - 14 godina 1,39. Gruba incidencija za dječake bila je 11,82 na 100000/godinu (95% CI 9,82-14,23), a za djevojčice 10,06 na 100000/godinu (95% CI 8,18-12,37). Iako je u dječaka incidencija bila viša nego u djevojčica, utjecaj spola na incidenciju u regiji nije bio statistički značajan (χ^2 0,04; P 0,9994) (Tablica 8).

Tijekom cijelog promatranog razdoblja zabilježen je značajno uzlazan trend incidencije (χ^2 7,03; P<0,008). Godišnji porast za cijelu dobnu skupinu od 0 – 14 godina iznosio je 7,2 % (95% CI 1,8-12,9). Međutim promatrano u dobnim podskupinama porast incidencije bio je statistički značajan samo u najmlađoj dobnoj podskupini, onoj od 0 - 4 godine, i iznosio je 11,7% [(95% CI 2,7-21,4), (χ^2 6,81; P 0,0091)]. Godišnji porast incidencije bio je niži i bez statističke značajnosti u starijim dobnim podskupinama: 5,1% [(95% CI: 00-11,9), (χ^2 2,41; P 0,12)] u dobnoj podskupini 5 - 9 godina, i 5,0% [(95% CI 00-11,5), (χ^2 2,58; P 0,10) u dobnoj podskupini 10 - 14 godina. (Tablica 7).

5.2.4. Odnos između regija

Poissonova regresijska analiza ukazuje da između regija postoji razlika u incidenciji (χ^2 11,03, P 0,004), dok razlike u trendu incidencije između regija nije bilo (χ^2 2,5, P 0,2859) (Tablica 8).

Razlika u incidenciji uočena je između Središnje i Južne Hrvatske (χ^2 5,63, P 0,017). Razlike između Istočne i Središnje Hrvatske (χ^2 0,08, P 0,77), te između Istočne i Južne Hrvatske (χ^2 2,89, P 0,08) nije bilo.

Razlike između dobnih podskupina u regijama nije bilo (χ^2 6,19; P 0,1857). Iako je u dječaka incidencija bila viša nego u djevojčica u sve tri regije, utjecaj spola na incidenciju u regijama nije bio statistički značajan (χ 0,04; P 0,9994) (Tablica 8).

Tablica 8. Poissonova regresijska analiza incidencije tip 1 ŠB za razdoblje od 1995. do 2003. godine u regijama.

Source	DF	χ^2	P
regija	2	11,03	0,0040
godina ¹ , regija	2	2,50	0,2859
spol, regija	2	0,04	0,9994
dobne skupine ² , regija	4	6,19	0,1857

1 – kalendarska godina, 2 – dob je podijeljena u skupine 0-4, 5-9, 10-14,

5.3. Klinička slika

Od 692 djece uključene u ispitivanje incidencije na području Republike Hrvatske podaci koji se odnose na kliničku prezentaciju u trenutku otkrivanja bolesti prikupljeni su od njih 607, što je 87,7 %. Od toga je 289 djevojčica i 318 dječaka. Srednja dob u vrijeme postavljanja dijagnoze bila je 8,79 godina, u rasponu od 0,2 do

14,9 godina. Mlađih od 5 godina bilo je 121, u dobi od 5-9 godina 228 te u dobi od 10-14 godina 258.

Klinički simptomi prisutni u trenutku postavljanja dijagnoze prikazani su na Tablici 9.

Polidipsija (96,7%), poliurija (96,05%) te gubitak tjelesne mase (82,7%) bili su najzastupljeniji simptomi koji su prethodili otkrivanju bolesti. Enureza je zabilježena u 11,55% bolesnika, a nikturija u njih 72,4%. 14% djece mlađe od 5 godina i 15,1% djece mlađe od 10 godina imalo je enurezu u trenutku postavljanja dijagnoze. Pomućenje svijesti utvrđeno je u 5,29% bolesnika. U 22,19% djece infekcija je prethodio ili je bio prisutan u trenutku otkrivanja bolesti. Od ostalih simptoma registrirani su gubitak apetita u 33 bolesnika, umor u 13 bolesnika, opstipacija u 4 bolesnika, a 1 djeteta je podvrgnuto operacijskom liječenju pod sumnjom na akutni abdomen. U 12 djece bolest je dijagnosticirana prije uočavanja simptoma. U svakoj dobnoj podskupini bilo je po 4 djece, a od ukupnog broja 7 je bilo dječaka i 5 djevojčica. U četvero djece obiteljska anamneza na tip 1 ŠB bila je pozitivna. Dijagnoza je postavljena uz glikemiju iznad 11,1 mmol/l, a dan dijagnoze odredila je prva doza inzulina. U niti jednog djeteta u razdoblju otkrivanja bolesti nije nastupio smrtni ishod. Niti jedno djeteta nije tijekom liječenja razvilo znakove povećanog intrakranijalnog tlaka u smislu pomućenja svijesti ili potrebe za asistiranom ventilacijom.

Tablica 9. Učestalost pojedinih simptoma u trenutku otkrivanja tip 1 ŠB.

Simptomi	NE broj (%)	DA broj (%)
Polidipsija	20 (3,3)	587 (96,7)
Poliurija	21 (3,95)	586 (96,05)
Gubitak tjelesne mase	105 (17,3)	502 (82,7)
Nikturija	168 (27,51)	439 (72,49)
Enureza	537 (88,46)	70 (11,54)
0 – 4		17 (14,0)
5 – 9		36 (15,7)
10 – 14		17 (6,5)
<10		53 (15,1)
Pomućenje svijesti	575 (94,72)	32 (5,28)
Infekt	473 (77,9)	134 (22,1)

Podaci o obiteljskoj anamnezi dobiveni su od 603 od ukupno 607 ispitanika (99,35). Pozitivna obiteljska anamneza uključivala je srodnika u prvom koljenu oboljelog od tip 1 šećerne bolesti (majka, otac, brat, sestra). U 9,62% (58 bolesnika) potvrđena je pozitivna obiteljska anamneza. Od toga u 28 slučajeva oboljeli je bio otac (4,6%), u 12 majka (1,99%), a u 29 brat ili sestra (4,8%). Desetero djece dolazilo je iz obitelji s više članova oboljelih od tip 1 ŠB. U troje djece oboljela su oba roditelja, u tri obitelji više je djece oboljelo od tip 1 ŠB, u dvije obitelji troje, a u jednoj obitelji petoro djece.

DKA definirana je na dva načina: 1. pH <7,3, 2. u skladu sa preporukama European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society pH <7,3 i/ili bikarbonat manji od 15 mmol/l. Težina DKA određena je razinom pH te se teškom DKA smatra ona s pH <7,1, umjerenom ona s pH između 7,10 i 7,19 te blagom ona s pH između 7,20 i 7,29.

Ukupno je 36,41% (221) bolesnika imalo DKA na početku bolesti definiranu sa pH <7,3 (Tablica 10). Prema definiciji pH <7,3 i/ili bikarbonati <15 mmol/l DKA bila je prisutna u 43,33% (263 bolesnika).

Tablica 10. Učestalost DKA u djece u dobi od 0-14 godina u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1995. do 2003. godine

DKA po godinama										
DKA pH<7,3	godina									Svi
Broj %	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	
pH≥7,3	35	27	37	46	33	41	52	49	66	386
	58,3	51,9	62,7	67,6	62,2	64,0	65,8	67,1	66,6	63,59
pH<7,3	25	25	22	22	20	23	27	24	33	221
	41,6	48,0	37,2	32,3	37,7	35,9	34,1	32,8	33,3	36,41
Ukupno	60	52	59	68	53	64	79	73	99	607
	9,8	8,5	9,7	11,2	8,73	10,5	13,0	12,0	16,3	100,0

(DKA – dijabetička ketoacidoza)

Tešku DKA imalo je 6,59% (40) bolesnika, umjerenu 12,69% (77), te blagu 17,13% (104) bolesnika. Ako za definiciju DKA upotrijebimo kriterij pH <7,2 onda je 19,8% (117) bolesnika imalo DKA (Tablica 11).

Tablica 11. Učestalost dijabetičke ketoacidoze podjelom prema težini

	Broj	%
pH $\geq 7,3$	386	63,59
pH 7,20-7,29	104	17,13
pH 7,10-7,19	77	12,69
pH <7,1	40	6,59
pH <7,2	117	19,28

Od 58 djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom za tip 1 ŠB u njih 82,7% (48 bolesnika) bolest je otkrivena prije razvoja DKA, 10,3% (6) bolesnika bilo je u blagoj, a 6,8% (4) bolesnika u umjerenj DKA. Niti jedno dijete s pozitivnom obiteljskom anamnezom na tip 1 ŠB nije razvilo tešku DKA prije otkrivanja bolesti (Tablica 12).

Tablica 12. Učestalost dijabetičke ketoacidoze u djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom na tip 1 ŠB.

<i>DKA/obiteljska anamneza</i>			
Učestalost %	Obiteljska anamneza		Ukupno
	pH $\geq 7,3$ OA/ne	DKA OA/da	
pH $\geq 7,3$	336 61,6	48 82,7	384
pH 7,20-7,29	96 17,6	6 10,3	102
pH 7,10-7,19	73 13,3	4 6,8	77
pH $< 7,10$	40 7,3	0 0.00	40
Ukupno	545	58	603

DKA – dijabetička ketoacidoza

Učestačnost DKA u pojedinim dobnim skupinama bila je sljedeća: u djece u dobi od 0-4 godine 40,5% (49 oboljelih) dijagnosticirano je u stanju DKA. U dobi od 5-10 godina njih 36,4% (83 oboljela), a u dobi od 10-14 godina njih 34,5% (89 oboljela) razvilo je DKA prije postavljanja dijagnoze. Iako je broj DKA bio najveći u najmlađoj dobnoj podskupini između dobnih podskupina razlika nije bila statistički

značajna (ispitano Cochran-Mantel-Haenszelovim testom: Z 1,20; P 0,27) (Tablica 13).

Tablica 13. Učestalost dijabetičke ketoacidoze podjelom prema dobnim skupinama

DKA pH<7,3	Dobne skupine/god			Ukupno
Broj %	0-4	5-9	10-14	
pH ≥7,3	72 59,50	145 63,60	169 65,50	386 63,59
pH <7,3	49 40,50	83 36,40	89 34,50	221 36,41
Ukupno	121 19,93	228 37,56	258 42,50	607 100,00

DKA – dijabetička ketoacidoza

Raspodjelom prema spolu od 221 djeteta koje je razvilo DKA 55,2% (122) su bili dječaci, a 44,8% (99) su bile djevojčice. Omjer između dječaka i djevojčica iznosio je 1,23. Učestalost DKA u dječaka iznosila je 38,36% a u djevojčica 34,24%. Ispitano Cochran-Mantel-Haenszelovim testom o učestalosti DKA po spolu nije bilo značajne razlike (Z 1,10; P 0,29) (Tablica 14).

Tablica 14. Učestalost dijabetičke ketoacidoze podjelom prema spolu

DKA pH<7,3	Spol		
Broj %	Djevojčice	Dječaci	
pH ≥7,3	190 65.74	196 61.64	386 63.59
pH <7,3	99 34.26	122 38.36	221 36.41
Ukupno	289 47.61	318 52.39	607 100.00

DKA – dijabetička ketoacidoza

U Istočnoj Hrvatskoj od ukupno 117 djece za koju su prikupljeni podaci u njih 35,9% (42) zabilježena je DKA. U Središnjoj Hrvatskoj od 247 djece 41,7% (103) razvilo je DKA, a u Južnoj Hrvatskoj od 243 djece DKA razvilo je 31,28% (76) (Tablica 15).

Tablica 15. Učestalost dijabetičke ketoacidoze u pojedinim regijama

DKA pH<7,3	Regija			Ukupno
	Istočna Hrvatska	Središnja Hrvatska	Južna Hrvatska	
pH ≥7,3	75 64,10	144 58,30	167 68,72	386 63,59
pH <7,3	42 35,90	103 41,70	76 31,28	221 36,41
Ukupno	117 19,28	247 40,69	243 40,03	607 100,00

DKA – dijabetička ketoacidoza

Upotrebom χ^2 testa značajnost razlika u učestalosti DKA između regija bila je na razini $P = 0,056$; $\chi^2 = 5,76$. Međutim logistička regresijska analiza ukazuje na značajnost regionalnih razlika ($\chi^2 = 7,04$, $P = 0,029$). Logističkom regresijskom analizaom ispitan je utjecaj i drugih faktora na razvoj DKA. Značajan utjecaj utvrđen je osim između učestalosti DKA i regija također i između učestalosti DKA i obiteljske anamneze.

Značajnost razlike utvrđeno je između Središnje i Južne Hrvatske (χ^2 4,41; P 0,0357). Izgled da će se u Središnjoj Hrvatskoj bolesti prezentirati pod slikom DKA 1,68 (95% CI 1,14-2,47) puta je veća nego u Južnoj Hrvatskoj. Značajne razlike između Istočne i Središnje Hrvatske (χ^2 1,02, P 0,31), te Istočne i Južne Hrvatske (χ^2 0,006, P 0,9373) nije bilo. Negativna obiteljska anamneza za 2,4 puta povećava vjerojatnost prezentacije bolesti u stanju DKA (χ^2 5,89, P 0,015). Nije utvrđena statistička značajnost utjecaja drugih faktora.

Na cijelom području Republike Hrvatske tijekom devetogodišnjeg razdoblja postotak djece koja se u trenutku otkrivanja bolesti prezentiraju pod slikom DKA (pH <7,3) opada sa 41,67% na 33,33%. Ispitano Cochran-Armitage trend testom utvrđena je statistička značajnost pada (z 1,68; P 0,046) (Tablica 10). Podjela prema dobi i regijama nije učinjena zbog malog broja ispitanika.

Obilježja zabilježena ili izmjerena u trenutku otkrivanja bolesti prikazana su u tablici 16. Ispitana su jednosmjernom analizom varijanci (ANOVA). Trajanje simptoma određeno je brojem dana tijekom kojih su roditelji zapazili neki od poremećaja. Srednja vrijednost trajanja simptoma prije otkrivanja bolesti iznosila je $20,04 \pm 16,08$ dana s rasponom od 0-120 dana. Koncentracija glukoze u krvi izražena u srednjoj vrijednosti iznosila je $24,54 \pm 9,84$ mmol/l (od 11,2 do 84). pH krvi izražen u srednjoj vrijednosti iznosio je $7,29 \pm 0,11$ (od 6,89 do 7,48), a razina bikarbonata $15,48 \pm 6,59$ mmol/l (od 1,7 do 28,4).

Iz tjelesne težine i visine izmjerenih u trenutku postavljanja dijagnoze izračunat je Z score indeksa tjelesne mase (ITM). Srednja vrijednost Z scora ITM

iznosila je $-0,60 \pm 1,43$ (od $-3,97$ do $3,43$). Razlike u Z scoru ITM između regija nije bilo (F 0,71, P 0,4935).

Tablica 16. Obilježja u trenutku otkrivanja bolesti.

	Srednja vrijednost\pmSD	Minimum - maksimum
pH	7,29 \pm 0,11	6,89 – 7,48
Bikarbonati	15,48 \pm 6,59	1,7 – 28,4
GUK	24,54 \pm 9,84	11,2 – 84,0
Trajanje simptoma	20,04 \pm 16,08	0 – 120
ITM / Z score		
Ukupno	-0,61 \pm 1,43	
Istočna Hrvatska	-0,55 \pm 1,46	
Središnja Hrvatska	-0,55 \pm 1,47	
Južna Hrvatska	-0,69 \pm 1,39	

6. Rasprava

Prema rezultatima ove studije u razdoblju od 1995. do 2003. godine standardizirana incidencija tip 1 ŠB u djece u Hrvatskoj iznosi 8,87/100000 na godinu. Uspoređujući je sa incidencijom susjednih zemalja prvenstveno Slovenijom (8,90/100000), s kojom dijelimo genetsku sličnost, povijesni tijek, običaje te dijetetske navike obje zemlje spadaju u grupu zemalja s umjerenim rizikom za razvoj tip 1 ŠB. U tom smislu postoji i sukladnost s Mađarskom gdje je incidencija 9,7/100000, te drugim srednjeeuropskim zemljama poput Austrije (9,9/100000) i Slovačke (9,7/100000) (17, 21).

Nasuprot ovoj sukladnosti u incidencijama između zemalja srednjeeuropske regije, varijacije u incidenciji između zemalja Europe danas su više nego deseterostruke (21, 22). Uvjerjenje da distribucija incidencije s izuzetkom Sardinije slijedi smjer sjever jug izmijenjena je prikupljanjem većeg broja podataka iz kojih je vidljivo da zemlje poput Poljske, dijelovi Italije i Španjolske imaju incidenciju koja ne odgovara njihovoj geografskoj širini (21, 36).

Za razliku od srednjeeuropskih zemalja koje imaju sličnu incidenciju tip 1 ŠB unatoč međusobnim genetskim te dugogodišnjim socioekonomskim razlikama, u Europi postoje primjeri pograničnih zemalja sličnih genetskih osnova ali ipak velikih razlika u incidenciji kao što su to Španjolska i Portugal (36) te Finska i Ruska pokrajina Karelia (37). Utvrđene su i regionalne razlike u incidenciji unutar pojedinih zemalja (35, 39-43).

Iz toga je vidljivo da su etiološki faktori tip 1 ŠB vrlo kompleksni te da uz genetske veliku važnost imaju i oni okolišni. Od genetskih faktora čini se da

razlikama u incidenciji između zemalja svijeta najviše doprinosi zastupljenost naročitog DQ genotipa (HLA-DQ2/DQ8 i HLA-DQ4/DQ8) u populaciji (44) dok su faktori okoliša brojni i složeni te uključuju one klimatske, infektivne i nutritivne do socioekonomskih.

Kao i u drugim studijama i u ovoj je zabilježen porast incidencije s dobi, tako da je incidencija najviša u dobnoj skupini 10-14 godina (21). Razlog tomu povezuje se s nastupom puberteta i pojačanim djelovanje hormona rasta što smanjuje osjetljivost na inzulin. Međutim u ovoj studiji utjecaj dobi na incidenciju nije bio isti u oba spola. Dok je u dječaka incidencija kontinuirano rasla s dobi, u djevojčice je porast zabilježen samo od dobne skupine 0-4 do dobne skupine 5-9 godina. Takvi rezultati zabilježeni su i u Finskoj, Švedskoj, Rumunjskoj i Litvi (21). Nakon puberteta incidencija značajno opada u žena dok u muškaraca ostaje relativno visoka sve do 29-35 godina (88).

U ovoj studiji razlika u incidenciji među spolovima nije zabilježena. Rezultati drugih studija nisu jednoznačni. Dok u nekih također nema razlike u incidenciji među spolovima (25) u drugih je incidencija veća u dječaka (41) ili djevojčica (42). Prema nekim autorima razlika među spolovima ovisi o incidenciji bolesti tako da je prevaga dječaka zabilježena u zemljama s visokom, a djevojčica u onim zemljama s niskom stopom incidencije (15). Populacije s incidencijom većom od 23/100000/g imaju predominaciju muškog, a one s incidencijom manjom od 4,5/100000/g ženskog spola (89). Za razliku od djece, u dobnoj skupini od 15-40 godina u Europi zabilježena je dominacija muškog spola (88).

Devetogodišnje praćenje incidencije tip 1 ŠB u djece u Hrvatskoj ukazuje na statistički ($p < 0,0001$, χ^2 32,6) značajan porast trenda, s godišnjim prosječnim

porastom incidencije za 9%. Naročito je zamjetan porast incidencije nakon 1999. godine što bi moglo biti posljedica i veće pouzdanosti u prikupljanju podataka budući da su podaci od te godine sakupljeni prospektivno. Međutim tijekom cijelog razdoblja podaci su prikupljeni na isti način, koristeći se s dva neovisna izvora podataka, sa visokim stupnjem pouzdanosti u cijelom razdoblju i bez statistički značajne razlike u stupnju pouzdanosti između dva razdoblja.

Porast incidencije znatno je veći nego u Sloveniji (3,6%), a od drugih zemalja bivše Jugoslavije podaci su dostupni za kanton Tuzla u Bosni i Hercegovini i za bivšu jugoslavensku republiku Makedoniju. Dok kanton Tuzla s incidencijom od 6,9/100000/g bilježi porast incidencije od 15%, bivša jugoslavenska republika Makedonija, zemlja s jednom od najnižih incidencijom u Europi od 4,2/100000/g, također ima značajan porast incidencije od 9,7% (21, 34, 90). Za područje Hrvatske za djecu u dobi od 0-14 godina do sada je bila poznata incidencija za razdoblje od 1988. do 1992. godine za gradsko područje Zagreba i iznosila je 6,6/100000 na godinu što je znatno niže nego u sada promatranom razdoblju (18).

Dvije najrecentnije studije o trendu incidencije tip 1 ŠB u Europi i svijetu ukazuju na i dalje uzlazan trend incidencije u većini regija svijeta. Tako DIAMOND studija koja se odnosi na trend incidencije u razdoblju od 1990-1999. godine bilježi godišnji porast incidencije za 3% na svim kontinentima izuzev 2 regije, Centralne Amerike i Zapadne Indije. One bilježe pad incidencije od 3,6% (21). EURODIAB studija koja uključuje 17 europskih zemalja za razdoblje od 1989-2003. godine bilježi godišnje porast incidencije tip 1 ŠB za 3,9% s time da je i u toj studiji kao i u mnogim regijama svijeta zabilježen najveći porast incidencije u najmlađoj dobnoj skupini. Procjena je da će broj oboljele djece sa 94000 u 2005. godini porasti na 160000 u

2020. godini, a učestalost bolesti biti će znatno ravnomjernije raspoređena u svim dobnim skupinama. To znači veći broj oboljelih u ranoj dobi s većom vjerojatnošću prezentacije u težim kliničkim stanjima, potrebu za većim brojem hospitalizacija i u slučaju ne provođenja strogog nadzora nad bolešću ranije pojavljivanje kroničnih komplikacija što će zahtijevati daljnju zdravstvenu skrb (23).

I nadalje razlog porasta incidencije tip 1 ŠB u zemljama širom svijeta nije jasan. U pojedinim zemljama, zbog poboljšanih zdravstvenih uvjeta dolazi do grupiranja genski osjetljivih osoba. Razlog tomu je što poboljšani zdravstveni uvjeti dovode do smanjenog mortaliteta osoba rano oboljelih od tip 1 ŠB, ali i boljeg ishoda dijabetičkih trudnoća. Uključenost genskog materijala za tip 1 ŠB u općoj populaciji se povećava, ali ne u tolikoj mjeri da bi time bilo moguće objasniti značajan porast incidencije u posljednjih 2-3 desetljeća. Veliki broj gena doprinosi osjetljivosti na bolest, ali promjena gena vrlo je spor proces. Primjerice trostruki porast u incidenciji tip 1 ŠB, uzevši u obzir i pomak oboljelih prema mlađoj dobnoj skupini te stopu preživljavanja, bazirajući se na promjeni genske strukture zahtijevao bi razdoblje od 400-2000 godina ovisno o načinu nasljeđivanja (91).

Očito je da neki drugi uzroci, oni koji pripadaju okolišu, pojačanim odnosno izmjenjenim utjecajem na specifični visoko rizični genotip uzrokuje porast incidencije. To je naročito potkrijepljeno činjenicom da je porast incidencije najveći u najmlađoj dobnoj skupini u zemljama sa visokom incidencijom (Finska, UK) u kojih je učestalost visoko rizičnog genotipa i najveća.

Utjecaj pojedinih faktora okoliša komplicira se i činjenicom da isti faktor može različito djelovati u pojedinim fazama života. Tako infekcijski faktor u perinatalnom razdoblju

povećava rizik dok veća brojnost infekcija u prvim godinama života smanjuje rizik za razvoj tip 1 ŠB (24).

Hrvatska spada u skupinu tranzicijskih zemalja u kojoj je proglašenje nezavisnosti te promjena političkog sustava 1991. godine nažalost dovela do višegodišnjeg rata praćenog ljudskim žrtvama i materjalnim razaranjem. Veliki broj stanovnika, njih oko 500000, migrirao je iz okupiranih u slobodne dijelove Hrvatske ili je emigrirao iz Hrvatske, a određeni broj stanovnika iz bivših jugoslavenskih republika, prvenstveno Bosne i Hercegovine, imigrirao je u Hrvatsku (83). Iako je za neke segmente društva došlo do pogoršanja životnih uvjeta sveukupno postepeno ipak dolazi do ekonomskog oporavka zemlje što je vidljivo u pozitivnim promjenama bruto nacionalnog dohodka po glavi stanovnika sa 4029 USD 1995. na 6385 USD 2003. godine te padom dojenačkog mortaliteta sa 8,95 u 1995. godini na 6,33 u 2003. godini. (87.) Velike migracije stanovnika uz promjenu socioekonomskog statusa i načina života sigurno su doprinjele tako visokom porastu incidencije. Daljnja praćenja su nužna kako bi se utvrdilo da li će se ovakav trend nastaviti ili tako visokom porastu doprinosi i relativno kratko vrijeme praćenja.

I u drugim tranzicijskim zemljama zabilježen je veći porast incidencije od prosječnog Europskog koji iznosi 3,2% (21, 22). Primjerice u Češkoj 9,6%, Slovačkoj 6,3%, Poljskoj 7,6% Rumunjskoj 7,57% što je posljedica poboljšanja životnih uvjeta koji prate postepeni ekonomski oporavak tih zemalja. (21, 42). I regije izvan Europe bilježe značajne godišnje poraste incidencije. Primjerice Victoria u Australiji u razdoblju od 1999-2002. godine bilježi godišnji porast oboljelih od 9,3% (92).

Na koji način promjena ekonomskog statusa neke zemlje u smislu poboljšanja ekonomskih uvjeta, a time i poboljšanja uvjeta života povećava rizik za

razvoj tip 1 ŠB nije do sada u potpunosti razjašnjeno. Prema nekim autorima bolji higijenski uvjeti koji se očituju smanjenim brojem infekcija u ranoj životnoj dobi negativno utiču na razvoj imunološkog sustava što doprinosi razvoju autoimunih bolesti (10, 24). Bolji životni uvjeti dovode do porasta tjelesne težine odnosno ubrzanog rasta u prvim godinama života što također povećava rizik za razvoj tip 1 ŠB. Prema hipotezi akceleracije porast tjelesne mase bilo da se on očituje porastom težine, ubrzanim rastom ili povećanjem Z scora za indeks tjelesne mase izazvat će inzulinsku rezistenciju što slabi kontrolu glikemije. Porast glikemije ubrzat će apoptozu β stanice pankreasa direktno ili poticanjem imunološkog odgovora u genski predisponiranih osoba. To će u konačnici povećati učestalost tip 2 ali i tip 1 ŠB (93). Bolji životni uvjeti u zemljama razvijenog zapadnog svijeta jednostavno se mogu izraziti i boljim bruto nacionalnim dohotkom. EURODIAB studija uključujući 44 europska centra ukazala je na povećanu incidenciju bolesti upravo u zemljama s većim bruto nacionalnim dohodkom (94).

Važnost faktora okoliša u razvoju tip 1 ŠB naglašavaju i rezultati migracijskih studija. Rizik za razvoj bolesti značajno se mijenja preseljenjem u novu sredinu. Japanci doseljeni na Havaje imaju 5 puta veći rizik za razvoj bolesti nego oni koji žive u Japanu u kojem je incidencija bolesti izrazito niska. Francuska i talijanska manjina u Montrealu imaju dvostruko veću incidenciju tip 1 ŠB nego stanovnici u zemljama njihovog porijekla (1). Izraelska manjina u Kanadi ima 4 puta veću incidenciju nego djeca u Izraelu (17), dok djeca Indijaca koji su iz Južne Afrike emigrirali u Englesku imaju incidenciju bolesti poput engleske djece (95). Međutim rezultati migracijskih studija nisu jednoznačni pa ima i onih koje ukazuju da incidencija bolesti u novoj sredini ostaje sukladna onoj zemlje porijekla (96).

U ovoj kao i u nekim drugim studijama (25-27, 97) zabilježen je značajan porast incidencije u cijeloj dobnoj skupini od 0-14 godina. Druge studije bilježe porast incidencije samo u najmlađoj dobnoj skupini, onoj od 0-4 godine (29, 31). I u našoj studiji porast incidencije najveći je u najmlađih bolesnika ali razlika prema ostalim dobnim skupinama nije statistički značajna.

Analiza trenda incidencije u različitim dobnim skupinama mogla bi pomoći u utvrđivanju djelujućih okolišnih faktora. Ukoliko je trend incidencije isti u cijeloj dobnoj skupini za pretpostaviti je utjecaj istih okolišnih faktora tijekom cijelog djetinjstva. Porast incidencije upravo u najmlađoj dobnoj skupini ukazuje na potrebu izdvojanja okolišnih faktora koji djeluju upravo u tom razdoblju. Povećan broj perinatalnih infekcija, ubrzan rast u prvim godinama života mogli bi biti odgovorni (28, 69).

Rezultati svakako ukazuju na sve raniji početak bolesti što pridonosi daljnjem porastu incidencije. Naime studija Harjutsalo i suradnika ukazuje da rano obolijevanje prvog djeteta u obitelji povećava rizik za razvoj bolesti u braće i sestara. Čini se da je utjecaj gena u tim obiteljima naročito jak, a proces koji dovodi do razvoja bolesti brži (32).

Više studija ukazuje na razlike u incidenciji bolesti ne samo među susjednim zemljama ili pograničnim regijama već i među regijama unutar pojedinih zemalja (35, 40, 42, 97-99). Nekada one mogu biti posljedica veće zastupljenosti etničkih manjina u pojedinoj regiji što promjenom genske osnove može promijeniti i incidenciju bolesti (43), međutim razlike se zamjećuju i u genski homogenijim populacijama što navodi prvenstvo na faktore okoliša kao mogući uzrok razlika (97, 98). Iz nekih studija je vidljivo da i promjena incidencije tijekom vremena u različitim regijama ne mora biti

ista (100). Utvrđivanje regionalne rasprostranjenost jedne bolesti važna je epidemiološka metoda koja određivanjem područja s visokom ili niskom incidencijom za jednu bolest može navesti na određene etiološke hipoteze (97).

U ovoj studiji uočene su značajne razlike u incidenciji među regijama. Najveću incidencija ima Južnoj Hrvatskoj i ona je značajno viša nego u Središnjoj Hrvatskoj. Među regijama nije utvrđena razlika u incidenciji prema dobnim podskupinama. Iako je u svim regijama u dječaka incidencija bila viša nego u djevojčica razlike u incidenciji prema spolu u regijama nisu bile značajne.

Tijekom devetogodišnjeg praćenja u sve 3 regije zabilježen je uzlazan trend incidencije međutim značajnost porasta zabilježena je u Istočnoj i Južnoj Hrvatskoj ali ne i u Središnjoj Hrvatskoj. S godišnjim porastom incidencije od 11,4% prednjači Istočna Hrvatska dok je porast niži u Južnoj Hrvatskoj 7,2% te najniži u Središnjoj Hrvatskoj 4,6%. Za spomenuti je i činjenica da je u svim regijama zabilježen značajno uzlazan trend incidenije u najmlađoj dobnoj skupini dok se značajnost trenda u starijim dobnim kupinama, onoj od 5-9 te 10-14 godina, gubi u Središnjoj i Južnoj Hrvatskoj.

Na analize regionalnih razlika nadovezuju se ekološke analize kojima se nastoje utvrditi faktori koji doprinose učestalijoj pojavi neke bolesti. Obično se u obzir uzimaju razlike između urbanih i ruralnih sredina, gustoća stanovništva, zastupljenost dječje populacije, migracije stanovništva, izoliranost područja, socioekonomski momenti. Ispitivanju mogu biti izloženi i potencijalni zagađivači kao i sastav prehrane, ishranjenost populacije i slično. Kada godovimo o tip 1 ŠB najviše studija koje ispituju regionalne razlike ukazuju na veću pojavnost bolesti u ruralnim, izdvojenim, slabije naseljenim regijama, u regijama s manjom migracijom stanovništva (97, 101), dok se

u urbanim regijama bilježi manja incidencija bolesti (102). Ovakva zapažanja mogla bi biti u skladu s "teorijom čistoće" prema kojoj pravilan razvoj imunološkog sustava traži pravovremenu i dovoljnu izloženost infekcijama. U suprotnom, nedovoljno razvijen sustav nepravilno reagira na kasnije podražaje što dovodi do razvoja autoimunih bolesti poput tip 1 ŠB. Životom u gradskim sredinama zbog povećanih socijalnih kontakata djeca ranije i češće dolaze i u kontak s infekcijama što kasnije može protektivno djelovati u odnosu na pojavnost tip 1 ŠB. Isto objašnjenje može se dati za povećanu učestalost bolesti u slabije naseljenim ili izdvojenim regijama, te regijama s manjom migracijom stanovništva što smanjuje miješanje populacije.

Tražeći objašnjenje za regionalne razlike uočene u ovoj studiji potrebno je prvo napomenuti da se rezultati odnose na vrlo dinamično razdoblje za našu zemlju kada je zbog ratnih zbivanja zabilježena velika migracija stanovništva posebno na regionalnom nivou. Zbog toga se za izračun i usporedbu regionalnih incidencija koristila procjena stanovništva za 2001, 2002. i 2003. godinu. Kada govorimo o regijama, odnosno županijama, procjene stanovništva u tim godinama znatno su bliže situaciji kakva je bila 1995. godine i u godinama iza toga nego što je to popis stanovništva iz 1991. godine. Stoga je u interpretaciji rezultata potrebno biti oprezan i naznačiti da razlike postoje, a da su praćenja u narednom razdoblju nužna kako bi se potvrdio zabilježeni odnos među regijama. Najniža razina incidencije u području Središnje Hrvatske mogla bi biti povezana s činjenicom da je tu i najveća urbana cjelina, grad Zagreb a to je istovremeno i područje koje je sigurno zabilježilo i velike migracije stanovništva ali ne veće od Istočne Hrvatske koja bilježi najveći porast incidencije u promatranom razdoblju.

Indeks tjelesne mase koji bi se svojom višom razinom mogao povezati sa većom incidencijom bolesti nije ukazano na razlike u populacijama različitih regija.

Iako je lepeza simptoma koji mogu pratiti početak tip 1 ŠB široka poput ove studije i u drugima velika većina novooboljelih prezentira se s jednim ili više tipičnih simptoma – poliurijom, polidipsijom, gubitkom tjelesne težine (7, 63).

Infekcije koje su prethodile bolesti ili bile prisutne tijekom otkrivanja nisu bile česte ali je zato enureza bila prisutna u čak 15,1 % oboljelih mlađih od 10 godina. I drugi autori ukazali su da je jedan od važnih simptoma koji upućuje na ŠB pojava nikturije odnosno enureze u do tada "suhog" djeteta (79).

U ovoj studiji broj bolesnika koji je otkriven prije pojave simptoma iznosio je 12 što je 1,9%. Za razliku od toga u Japanu, zemlji s vrlo niskom incidencijom tip 1 ŠB, slučajno otkrivanje bolesti događa se relativno često, u čak 12% bolesnika (103).

Pozitivnu obiteljsku anamnezu imalo je 58; 9,62% ispitanika što je sukladno rezultatima drugih studija (63). Pozitivna obiteljska anamneza u našoj je populaciji imala značajan utjecaj na prezentaciju bolesti smanjujući vjerojatnos razvoja DKA prije prepoznavanja bolesti. U Švedskoj nije bilo djece s DKA na početku bolesti u obiteljima s već oboljelim članom dok je u Litvi od 24 obitelji s već oboljelim članom u samo 2 došlo do prezentacije u stanju ketoacidoze u novooboljelog djeteta (7).

Značajan utjecaj koji familijarna anamneza ima na manju učestalost otkrivanja bolesti u stanju DKA može se objasniti na dva načina. Svijest i znanje o bolesti sigurno će dovesti do njezinog ranijeg prepoznavanja i otkrivanja. S druge strane u obitelji već prisutan dijabetes dovodi do većeg rizika za druge članove koji pod većim genetskim opterećenjem mogu biti predisponirani za blaži oblik početka bolesti (8)

U nekim studijama nije postojala veza između pozitivne obiteljske anamneze i ranog prepoznavanja bolesti (104), dok su ju drugi autori utvrdili (105).

I u ovoj studiji zabilježena je veća zastupljenost očeva s tipom 1 ŠB u odnosu na majke što je u skladu je s drugim studijama (104, 63).

Srednju vrijednost glikemije, pH i bikarbonata usporediva je s vrijednostima u drugim studijama (7, 80, 106).

Srednja vrijednost trajanja simptoma iznosila je gotovo 3 tjedna što je u skladu s nekim studijama (106), ali ima izvještaja gdje je trajanje simptoma i znatno kraće (63, 80).

Iako je još Eliot P Joslin (1869-1962) rekao da "danas nije dozvoljeno umrijeti u dijabetičkoj komi" godine 2007. ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) i nadalje mora ustvrditi da je DKA najčešći uzrok smrti u djece oboljele od tip 1 ŠB. U nacionalnim studijama mortalitet od DKA iznosi 0,15-0,30%. Edem mozga odgovoran je za smrtnost od DKA u 60-90% oboljelih dok 10-25% djece koja prežive tu najčešću komplikaciju DKA imaju značajan zaostali morbiditet (107, 108).

Učestalost DKA u trenutku otkrivanja bolesti vrlo je različita u zemljama Europe i Sjeverne Amerike i kreće se od 15 do 67 % (81). Tako velike razlike posljedica su nekoliko činjenica. Definicija DKA nije konstantna. U definiciju ulaze klinički i/ili biokemijski parametri pa su time ne samo rezultati različiti već je otežana i njihova usporedba. Upravo kako bi se omogućila usporedba s više prethodnih studija u ovoj su korištene dvije definicije za DKA. Stoga je za razdoblje od 1995. do 2003. godine za cijelo područje Republike Hrvatske učestalost DKA prema prvoj definiciji

(pH <7,3) iznosila 36,41%, a prema drugoj definiciji (pH <7,3 i/ili bikarbonati <15 mmol/l) 43,33%. Kada govorimo o težini DKA, od 36,41% bolesnika koji su se prezentirali pod slikom DKA njih 17,13% imalo je blagu, 12,69% umjerenu a 6,59% tešku DKA. Ukoliko DKA definiramo s pH <7,2, što nam omogućava dalju usporedbu s drugim studijama, onda je 19,28% bolesnika bilo otkriveno u već uznapredovaloj bolesti, odnosno kasno.

Uspoređujući rezultate ove s drugim studijama možemo ustvrditi da u nas učestalost DKA nije značajno veća nego u drugim zemljama, prvenstveno Europe (Tablica 17).

Tablica 17. Usporedba učestalot dijabetičke ketoacidoze u Hrvatskoj s onom u drugim zemljama Europe i svijeta.

Izvor	Zemlja	Definicija DKA	%
	Hrvatska	pH <7,3 pH <7,3 i/ili bik. <15 pH <7,2	36,41 43,33 19,29
Smith CP, 1998	Velika Britanija	pH <7,3	27
Kulaylat NA, 2001	Saudijska Arabija	pH <7,35	77
Jackson W, 2001	Novi Zeland	pH <7,35 ili bikarbonati<21	42
Levy-Marchal C, 2001	Europa, 11 centara	pH <7,3	40 26-67
Bui TP, 2002	Australija	pH <7,3	26
Sadauskaite-Kuehne, 2002	Švedska Litvanija	pH <7,2 pH <7,2	7,3 21,3
Neu A, 2003	Njemačka	pH 7,3 ili bik <15	26,3
Roche EF, 2005	Irska	pH <7,3 pH <7,2	31 25
Maniatis AK, 2005	Denver, SAD	pH <7,3	28,4
Van Laar JJN, 2007	Nizozemska	pH <7,2	22
Hekkalo A, 2007	Finska	pH <7,3 pH <7,3 i/ili <15 pH <7,1	18,1 22,4 3,2

Primjerice prema izvještaju projekta EURODIAB koji uključuje 24 zemlje Europe prosječna učestalost DKA na početku bolesti uz definiciju pH <7,3 u 11 zemalja koje su ustupile podatke iznosila je 40%, u rasponu od 26 do 67% (106). U ostalim zemljama svijeta učestalost DKA na početku bolesti ovisno o definiciji DKA kreće se od 26% u Australiji, 28,4% u Americi do 77% u Saudijskoj Arabiji. Ukoliko kao kriterij DKA odredimo pH <7,2 onda je u nas učestalost DKA na početku bolesti manja nego u Nizozemskoj, Irskoj ili Litvi (7, 63, 67, 68, 70, 72, 81, 82, 106, 108, 109).

Kao što je više puta naglašeno između zemalja svijeta postoji i velika varijacija u incidenciji bolesti, a pretpostavlja se da je i to značajan faktor koji inverzno utječe na učestalost DKA, tako da zemlje sa većom incidencijom bolesti imaju i manji udio bolesnika s DKA na početku bolesti što je uvjetovano većom sviješću i znanjem o bolesti (7, 106). Na taj način možemo objasniti i znatno manju učestalost DKA na početku bolesti od one u nas u zemljama poput Švedske i Finske (7, 81). Kako se često naglašava zemlje s visokom incidencijom tip 1 ŠB često su i zemlje višeg standarda koji podrazumjeva i bolju zdravstvenu organizaciju te zaštitu djece s tip 1 ŠB što može utjecati i na manju učestalost DKA u trenutku otkrivanja bolesti (110).

Prevladava mišljenje da je DKA rezultat kasnog prepoznavanja bolesti. Međutim neke studije pokazuju da je u bolesnika sa DKA trajanje simptoma bolesti kraće u usporedbi s bolesnicima koji u trenutku otkrivanja bolesti nisu imali DKA. Zbog toga češća pojava DKA može biti rezultat teže, agresivnije forme bolesti (108).

Razlike u kliničkoj prezentaciji bolesti mogu biti posljedica i različitih genskih odnosno okolišnih faktora u jednoj populaciji koji ne utiču samo na incidenciju bolesti već također mogu uticati i na način njezine prezentacije.

U ovoj studiji podjelom po dobi učestalost DKA na početku bolesti bila je najveća u najmlađih bolesnika ali nije utvrđena značajna razlika prema učestalost u starijim dobnim skupinama.

U EURODIAB studiji koja je, obuhvativši više europskih zemalja dokazala regionalne razlike u prezentaciji bolesti, nije zabilježen utjecaj dobi na učestalost DKA, a iste rezultate imala je i irska studija (63, 106). U studiji Sadauskaite-Kuehne i suradnika mlađa dob bila je značajan faktor predikcije DKA u Litvi, a starija dob u

Švedskoj (7). Studija Quinna i suradnika potvrđuje veću učestalost DKA u mlađim dobnim skupinama (104).

Klasični simptomi ŠB u mlađe djece mogu biti vrlo blago izraženi te duže ostati nezapaženi čak i u roditelja koji imaju iskustvo s bolešću. Dok dijete ne može tražiti vodu ili samo uzimati vodu, već ovisi o brizi roditelja ili njegovatelja, njegova polidipsija može ostati prikrivena. Poliurija u djeteta koje ne kontrolira mokrenje već je u pelenama i ukoliko se o njemu brinu i druge osobe a ne samo roditelji danima može ostati nezapažena. (104).

Zakašljelost dijagnozi doprinosi i činjenica da roditelji, a posebno djeca žed i poliuriju ne doživljavaju kao nešto zabrinjavajuće pa u uobičajnom razgovoru liječnik bolesnik/roditelj to niti ne navode kao simptom nekog poremećaja dok ne budu direktno upitani. To još jednom naglašava potrebu edukacije populacije o osnovnim simptomima koji ukazuju na bolest kako bi se spriječila prezentacija u stanjima DKA (68).

Izloženost mlađe dobne skupine težoj prezentaciji bolesti može se objasniti i manjim kapacitetom β stanica što dovodi do bržeg gubitka rezidualne inzulinske sekrecije. Razina C peptida izmjerena na početku bolesti bila je najniža upravo u mlađih od 2 godine što potvrđuje koncept brže, vjerojatno agresivnije destrukcije β stanice u toj dobi. (105). Starija dobna skupina, ona adolescentna također može biti ugrožena činjenicom da želja za samostalnošću dovodi do prikrivanja, a time i ne prepoznavanja simptoma bolesti od strane roditelja.

Socijalni momenti također ne smiju biti zaboravljeni. Zarada, zdravstveno osiguranje, stupanj obrazovanja roditelja, sve to može svojim nižim stupnjem nepovoljno utjecati na kliničku prezentaciju bolesti dovodeći do veće učestalosti DKA.

To je osobito izraženo u većinom imigracijskim etničkim manjinama u razvijenim zemljama Zapadne Europe i Amerike (72, 111).

Razlike u učestalosti DKA na početku bolesti u ovoj studiji nije bilo ni podjelom po spolu. Poput studije Hekkala A i suradnika i u ovoj su dječaci češće imali DKA na početku bolesti ali razlika nije dosegla značajnost (81). Veća zastupljenost dječaka ne iznenađuje budući da broj dječaka u ukupnom broju dijagnosticiranih s dobi značajno raste za razliku od djevojčica u kojih je porast prisutan samo do dobne skupine od 5-9 godina. U drugim studijama o učestalosti DKA na početku bolesti zabilježena je dominacija ženskog spola (82, 108).

Ova studija ukazala je značajne regionalne razlike u načinu prezentacije bolesti. U Središnjoj Hrvatskoj učestalost DKA na početku bolesti najveća je i značajno više nago u Južnoj Hrvatskoj. Iz rezultata ove studije te vodeći računa o rezultatima drugih studija u ovom trenutku možemo samo reći da je to i regija s najnižom incidencijom bolesti što može utjecati i na način njezine prezentacije.

U ovoj studiji postotak bolesnika s DKA na početku bolesti tijekom devetogodišnjeg razdoblja opada sa 41,67% na 33,33%. Rezultati drugih studija nisu jednoznačni. Prema većini autora učestalost DKA na početku bolesti opada (80, 81), ali ima i suprotnih izvještaja (82, 108).

U svakom slučaju za očekivati je da će porast incidencije bolesti, zabilježen širom svijeta, širenjem iskustva i znanja o bolesti, imati pozitivan učinak na smanjenje učestalosti teških kliničkih slika u trenutku otkrivanja bolesti.

U nekim studijama zabilježeno je da u mlađim dobnim skupinama, onima do 5. ili 2. godine života zastupljenost teške kliničke slike na početku bolesti i nadalje ostaje visoka. (63, 81, 104, 108). To nije teško za razumjeti budući da je to skupina

bolesnika u kojoj su infekcije dišnog, probavnog i mokraćnog sustava učestale a one svojom simptomatologijom mogu maskirati znakove šećerne bolesti te na taj način dovesti do zakašnjele dijagnoze. U mlađe djece znaci svake bolesti pa tako i dehidracija i acidoza razvijaju se brže što također doprinosi zakašnjelom postavljanju dijagnoze kada je stanje djeteta teže (81).

Općeniti pad učestalosti DKA na početku bolesti ne mora biti znak samo ranijeg prepoznavanja bolesti budući da trajanje simptoma koji prethode dijagnozi ostaje isti već i promjene u intenzitetu autoimune destrukcije β stanice. Na tu mogućnost ukazuje pad ICA antitijela u dijagnosticiranih bolesnika tijekom osmogodišnjeg praćenja što može značiti da proces koji dovodi do bolesti ima slabiji intenzitet i da duže traje što daje mogućnost prepoznavanja bolesti u stadiju blaže kliničke prezentacije (109).

Način prezentacije bolesti ima i svojih financijskih implikacija. Godišnji trošak liječenja DKA u Americi iznosi 1 milijardu dolara od čega 25% otpada na novootkrivene bolesnike sa tip 1 ŠB. Stoga je jasno da je stanje DKA višestruko skupo i kada govorimo o morbiditetu i mortalitetu koji izaziva ali i trošku njezinog liječenja. Stoga promjena u broju bolesnika koji se na početku bolesti prezentiraju na taj način može imati i značajan utjecaj na planiranje zdravstvene potrošnje (70).

Rano prepoznavanje bolesti koje će spriječiti razvoj DKA moguće je. Edukacijski programi kroz koje se provodilo upoznavanje s ranim simptomima bolesti u zemljama poput Italije dovelo je do značajnog pada učestalosti DKA u novooboljelih. Taj preventivni program bio je namjenjen đacima i pedijatrima primarnog kontakta i on je edukacijom preko postera, brošura, slobodnih telefonskih linija i opskrbom ordinacija glukometrima omogućio ranije prepoznavanje bolesti. Nakon provedenog

prograna učestalosti DKA u novootkivenih bolesnika pala je sa 78 na 12,5%. U usporedbi sa susjednom pokrajinom u kojoj program nije proveden značajno je skraćeno i trajanje simptoma do trenutka postavljanja dijagnoze (79).

Prevenција DKA ključna je za cjelokupnu prognozu ŠB. Unatoč velikom napretku u inzulinskoj terapiji i kvaliteti kontrole bolesti mortalitet vezan uz ŠB i nadalje je visok a tome značajno doprinosi upravo DKA sa svojim metaboličkim poremećajima i komplikacijama.

7. Zaključak

Razina incidencije od 8,87 na 100000/godinu uvrštava Hrvatsku u skupinu zemalja s umjerenim rizikom za razvoj tip 1 ŠB. Incidencija u Hrvatskoj sukladna je onoj u susjednim zemljama Sloveniji i Mađarskoj.

Prosječni godišnji porast incidencije od 9% znatno je iznad onog u većini Europskih zemalja. Visoki godišnji porast incidencije zabilježen je u sve tri dobne podskupine i vjerojatno je posljedica promjena u načinu života koje su slijedile nakon društvenih i ekonomskih promjena u zemlji. Daljnjim praćenjem vidjet će se da li će se takav uzlazni trend nastaviti.

Između regija prisutne su razlike u incidenciji, ali i u statističkoj značajnosti trenda incidencije. Najviša incidencija zabilježena je u Južnoj Hrvatskoj i ona je značajno viša nego u Središnjoj Hrvatskoj. Sve tri regije bilježe uzlazan trend incidencije ali značajnost trenda prisutna je u Istočnoj te Južnoj ali ne i u Središnjoj Hrvatskoj. Podjelom po dobi u sve tri regije uzlazan trend je statistički značajan u najmlađoj dobnoj skupini. Značajnost trenda u starijim dobnim skupinama zadržana je samo u Istočnoj Hrvatskoj. Daljnjim praćenjem potrebno je utvrditi da li su razlike između regija posljedica dinamike stanovništva u prethodnom razdoblju ili će se one nastaviti te uputiti na moguće genetske različitosti stanovništva ili različitost okolišnih faktora koji utječu na razvoj bolesti.

Trajanje simptoma koji prethode dijagnozi tip 1 ŠB kraće je od 3 tjedna. Poliurija, polidipsija i gubitak tjelesne težine vodeći su simptomi. Međutim u svrhu ranog prepoznavanja bolest veći značaj treba dati neklasičnim simptomima poput sekundarne enureza koja se nerijetko javlja u djece mlađe od 10 godina.

Učestalost prezentacije bolesti u stanju DKA iznosila je 36,4% i nije ovisila o dobi ili spolu djeteta. Zabilježene su i regionalne razlike sa značajno većom učestalošću DKA u trenutku prezentacije bolesti u Središnjoj nego u Južnoj Hrvatskoj. Takva učestalost DKA na početku bolesti sukladna je onoj u drugim europskim zemljama.

Udio djece koja u trenutku otkrivanja tip 1 ŠB imaju DKA opada tijekom devetogodišnjeg razdoblja, ali je i nadalje visok. Zbog toga u svakog, posebno mlađeg akutno bolesnog djeteta kod postavljanja dijagnoze u nejasnim stanjima treba razmotriti i mogućnost razvoja tip 1 ŠB kako bi se izbjegao razvoj DKA. Tome bi doprinijela intenzivnija edukacija o ranim znakovima bolesti kako opće populacije tako i zdravstvenih radnika primarnog kontakta.

8. Sažetak

Cilj/hipoteza: cilj ove studije bio je utvrditi incidenciju i trend incidencije tip 1 šećerne bolesti u djece u dobi od 0 do 14 godina za razdoblje od 1995. do 2003. godine u Hrvatskoj. Utvrditi razlike trenda incidencije prema dobnim skupinama 0-5, 5-9 i 10-14 godina. Istražiti regionalne razlike u incidenciji i trendu incidencije i načinu kliničke prezentacije s naglaskom na dijabetičku ketoacidozu (DKA), te eventualne promjene u načinu kliničke prezentacije tijekom devetogodišnjeg praćenja.

Metode: kao prvi izvor poslužili su podaci o novooboljelim bolesnicima s pedijatrijskih odjela u zemlji, a kao drugi izvor korišten je popis djece oboljele od ŠB tip 1 u Hrvatskom savezu dijabetičkih udruga. Pouzdanost podataka ispitana je capture-recapture metodom. Podaci o broju stanovnika dobiveni su iz Državnog zavoda za statistiku bazirani na popisu stanovnika 1991. i 2001. godine, te godišnjoj procjeni za razdoblja između popisa. Incidencija je izražena brojem novooboljelih od tip 1 ŠB na 100000 stanovnika iste dobi i spola na godinu i to za dobnu skupinu od 0-14 godina, te za dobne podskupine od 0-4, 5-9 i 10-14 godina. Za izračun standardizirane incidencije korištena je metoda direktne standardizacije na standardnu svjetsku populaciju za dob 0-14 godina. Za analizu promjena u incidenciji za razdoblje od 1995. do 2003. godine, razliku u trendu incidencije između dobnih skupina i između spolova te za usporedbu skupina pri procjeni mogućih regionalnih razlika primjenjivat će se Poissonov regresijski model. Metoda logističke regresije te Cochran-Mentel-Haenszelov test korišteni su za analizu faktora s mogućim utjecajem na učestalost DKA. Trend učestalosti DKA u dvogodišnjem

razdoblju ispitan je Cochran-Armitage trend testom. Obilježja na početku bolesti ispitana su jednosmjernom analizom varijanci (ANOVA).

Rezultati: 692 djece oboljelo je od tip 1 ŠB, od toga 323 djevojčice i 369 dječaka. Upotrebom capture-recapture metode, pouzdanost podataka procijenjena je na 97,4%. Standardizirana incidencija za cijelu dobnu skupinu iznosi 8,87/100000/godinu (CI 95% 5,07-12,68), za djevojčice 8,47 (CI 95% 7,54-9,41), za dječake 9,26 (CI 95% 8,30-10,21). Iako je u dječaka incidencija veća nego u djevojčica razlika nije značajna. Za cijelu dobnu skupinu tijekom promatranog razdoblja zabilježen je značajno uzlazan trend incidencije (χ^2 32,6; $P < 0,001$) tip 1 ŠB. Godišnji porast incidencije iznosio je 9% (95% CI: 5,8%-12,2%). Podjelom prema dobi značajnost uzlaznog trenda incidencije zabilježena je u svim dobnim podskupinama [0-4 godine 14,0% (95% CI: 8,8%-22,52%), (χ^2 14,89; P 0,0001); 5-9 godina 8,3% (95% CI: 3,2%-13,7%), (χ^2 10,36; P 0,00013); 10-14 godina 7,7% (95% CI: 3,1%-12,7%), (χ^2 10,76; P 0,00010)]. Nije bilo značajne razlike u trendu incidencije između dobnih podskupina (χ^2 2,26; P 0,32).

Podjelom po regijama najviša incidencija zabilježena je u Južnoj Hrvatskoj 10,91 (95% CI 9,44-12,6) na 100000/godinu dok je incidencija niža u Istočnoj Hrvatskoj 8,93 (95% CI 7,44-10,71) na 100000/godinu, te u Središnjoj Hrvatskoj 8,64 (95% CI 7,59-9,84) na 100000/ godinu. Značajna razlika u incidenciji zabilježena je između Središnje i Južne Hrvatske (χ^2 5,63; P 0,017). Sve tri regije bilježe uzlazan trend incidencije, ali značajnost trenda prisutna je u Istočnoj [11,4% (95% CI 3,9-19,4), (χ^2 9,42; P 0,0021)] te Južnoj [7,2% (95% CI 1,8-12,9), (χ^2 7,03; $P < 0,008$)], ali ne i u Središnjoj Hrvatskoj [4,6% (95% CI 0,0-9,8), (χ^2 3,3; P 0,06)]. Podjelom po dobi u sve tri regije uzlazan trend je statistički značajan u najmlađoj dobnoj skupini.

Značajnost trenda u starijim dobnim skupinama zadržana je samo u Istočnoj Hrvatskoj.

Trajanje simptoma koji prethode dijagnozi tip 1 ŠB kraći je od 3 tjedna. Poliurija, polidipsija i gubitak tjelesne težine vodeći su simptomi. U svrhu ranog prepoznavanja bolesti veći značaj treba dati neklasičnim simptomima poput sekundarne enureza koja se nerijetko javlja u djece mlađe od 10 godina.

Učestalost DKA na početku bolesti iznosila je 36,4% i nije ovisila o dobi ili spolu djeteta, ali su zabilježene regionalne razlike s najvećom učestalošću DKA u Središnjoj Hrvatskoj (41,7%) koja je bila značajno veća nego u Južnoj Hrvatskoj (31,28%), (χ^2 4,41; P 0,0357).

Udio djece koja u trenutku otkrivanja tip 1 ŠB imaju DKA opada tijekom devetogodišnjeg razdoblja sa 41,67% na 33,33%, što je statistički značajan pad (Z 1,68; P 0,046). Negativna obiteljska anamneza, odnosno nezahvaćenost bolešću srodnika u 1. koljenu, za 2,4 puta povećava vjerojatnost prezentacije bolesti u stanju DKA (χ^2 5,89; P 0,015).

Zaključak: Razina incidencije uvrštava Hrvatsku u skupinu zemalja s umjerenim rizikom za razvoj tip 1 ŠB. U proteklih 9 godina zabilježen je značajan porast incidencije. Značajnost porasta prisutna je u svim dobnim podskupinama, s time da je porast najveći u najmlađe djece, one do 5 godina. Daljnjim praćenjem vidjet će se da li će se takav uzlazni trend nastaviti.

Između regija prisutne su razlike u incidenciji, ali i u statističkoj značajnosti trenda incidencije. Najviša incidencija zabilježena je u Južnoj Hrvatskoj. Sve tri regije bilježe uzlazan trend incidencije, ali značajnost trenda prisutna je u Istočnoj te Južnoj, ali ne i u Središnjoj Hrvatskoj. Podjelom po dobi u sve tri regije uzlazan trend

je statistički značajan u najmlađoj dobnoj skupini. Značajnost trenda u starijim dobnim skupinama zadržana je samo u Istočnoj Hrvatskoj. Daljnjim praćenjem potrebno je utvrditi da li su razlike između regija posljedica dinamike stanovništva u prethodnom razdoblju ili će se one nastaviti te uputiti na moguće genetske različitosti stanovništva ili različitost okolišnih faktora koji utječu na razvoj bolesti.

Udio djece koja u trenutku otkrivanja tip 1 ŠB imaju DKA opada tijekom devetogodišnjeg razdoblja, ali je i nadalje visok. Zbog toga u svakog, posebno mlađeg akutno bolesnog djeteta kod postavljanja dijagnoze u nejasnim stanjima treba razmotriti i mogućnost razvoja tip 1 ŠB kako bi se izbjegao razvoj DKA. Tome bi doprinijela intenzivnija edukacija o ranim znakovima bolesti kako opće populacije tako i zdravstvenih radnika primarnog kontakta.

9. Summary

Aims/Hypothesis: The aim of this study was to determine incidence and trends of Type 1 diabetes in children aged 0-14 years in Croatia from 1995 to 2003. Further, to determine differences in incidence trends according to age groups 0-5, 5-9 and 10-14 years, and to evaluate regional differences in incidence and trends of incidence as well as modes of clinical presentation with special attention to diabetic ketoacidosis (DKA), and possible changes in means of clinical presentation during the nine years of follow up.

Methods: The first source was data on newly diagnosed patients from pediatric departments from the country, and the second source were records of children with Type 1 diabetes from Records of the Croatian Diabetes Association. The ascertainment was estimated with capture-recapture method. Population data were obtained from the Croatian Bureau of Statistics based on the population censuses in 1991 and 2001, and based on the annual estimates for periods between the censuses. The crude incidence rates were expressed as the number of newly diagnosed Type 1 diabetes patients per 100 000 person-years for three age groups (0-4, 5-9, and 10-14 years) and for the group as a whole (0-14 years) separately for boys and girls. The method of direct standardization to standard world population for age 0-14 years was used for calculation of standardized incidence. Poisson regression model was used to analyze changes in incidence and trends of Type 1 diabetes mellitus for period from 1995 to 2003 and to examine the incidence rate differences among the age groups, gender differences, and for potential regional differences. Method of logistic regression and Cochran-Mantel-Haenszel test were

used to analyze factors with potential influence on DKA incidence. Trend of DKA incidence in the nine year period was assessed using Cochran-Armitage trend test. Characteristics from the onset of the disease were evaluated using One Way Analysis of Variance (ANOVA).

Results: 692 children were diagnosed with Type 1 diabetes mellitus, out of which 323 were girls and 369 were boys. Using capture-recapture method completeness of ascertainment was estimated to 97,4%. Standardized incidence for the whole age group is 8,87/100000/year (CI 95% 5,07-12,68), for girls 8,47 (CI 95% 7,54-9,41), for boys 9,26 (CI 95% 8,30-10,21). Although the incidence was higher in boys than in girls, the effect of gender on the incidence was not statistically significant. For the whole age group during the evaluated period there was an upward trend of incidence (χ^2 32,6; $P < 0,001$) Type 1 diabetes. Annual increase in incidence was 9% (95% CI: 5,8%-12,2%). According to age, significance of upward trend of incidence was shown in all age groups [0-4 years 14,0% (95% CI: 8,8%-22,52%), (χ^2 14,89; P 0,0001); 5-9 years 8,3% (95% CI: 3,2%-13,7%), (χ^2 10,36; P 0,00013); 10-14 years 7,7% (95% CI: 3,1%-12,7%), (χ^2 10,76; P 0,00010)]. There was no significant difference in incidence trends among age groups (χ^2 2,26; P 0,32).

Divided by regions, the highest incidence was recorded in Southern Croatia 10,91 (95% CI 9,44-12,6) per 100000/year while lower incidence was recorded in Eastern Croatia 8,93 (95% CI 7,44-10,71) per 100000/year, and in Central Croatia 8,64 (95% CI 7,59-9,84) per 100000/year. Significant difference in incidence was reported between Central and Southern Croatia (χ^2 5,63; P 0,017). All three regions note upward trend of incidence, but the trend significance is present in Eastern [11,4% (95% CI 3,9-19,4), (χ^2 9,42; P 0,0021)] and Southern [7,2% (95% CI 1,8-

12,9), (χ^2 7,03; $P < 0,008$), but not in Central Croatia [4,6% (95% CI 0,0-9,8), (χ^2 3,3; P 0,06)]. According to age in all three regions the upward trend was statistically significant in the youngest age group. The significance of trend in older age groups was persistent only in Eastern Croatia.

Duration of symptoms prior to diagnosis of Type 1 diabetes is less than 3 weeks. Polyuria, polydipsia and weight loss are the leading symptoms. In effort of early disease recognition more emphasis should be given to non-classical symptoms such as secondary enuresis which frequently occurs in children younger than 10 years.

The incidence of DKA at the disease onset was 36,4% regardless of age and gender, but regional differences were noted with highest incidence of DKA in Central Croatia (41,7%) which is significantly larger than in Southern Croatia (31,28%), (χ^2 4,41; P 0,0357).

Number of children who at diagnosis of Type 1 diabetes have DKA is decreasing during the nine year period from 41,67% to 33,33%, with statistical significance (Z 1,68; P 0,046). Negative family history, meaning disease free first line relatives, increases by 2,4 times the chance of DKA being the first presentation of Type 1 diabetes (χ^2 5,89; P 0,015).

Conclusion: The incidence rate places Croatia among a group of countries with intermediate risk for development of Type 1 diabetes mellitus. In the past nine years an upward trend of incidence was noted. The significance of this increase is present in all age groups, especially in the youngest group up to five years of age. Further studies will reveal whether this upward trend will continue.

Among regions there were differences in incidence, as well as in statistical significance of incidence trend. The highest incidence was recorded in Southern Croatia. All three regions show upward trend of incidence, but the significance of trend is present in Eastern and Southern, but not in Central Croatia. According to age in all three regions the upward trend was statistically significant in the youngest group. The significance of trend in older age groups was conserved only in Eastern Croatia. Further follow up is needed to determine whether the regional differences are consequence of population dynamics from the previous period or whether they will continue and possibly implicate possible population genetic differences or environmental factors influencing the development of the disease.

Number of children who present with DKA at disease diagnosis decreases during the nine year period, but is still high. This is why in every, especially in younger, acutely ill child at diagnosis of unclear disease one should evaluate the possibility of Type 1 diabetes to avoid DKA. More intensive education on early signs of the disease would help general population as well primary care health workers.

10. Životopis

Rođena sam 25.01.1957. u Zagrebu gdje sam završila Osnovnu školu i gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 1976. godine, a diplomirala 1981. godine. Tijekom studija bila sam demonstrator iz predmeta Histologija i embriologija. Nakon završene 4. odnosno 5. godine studija boravila sam mjesec dana na Klinikama u Velikoj Britaniji a zatim u Italiji u sklopu međunarodne raznjene studenata medicinskih fakulteta.

Obvezni liječnički staž završila sam u Zagrebu te stručni ispit položila u lipnju 1983. godine. Radila sam u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Dispanzeru za dječju zaštitu Vojne bolnice, Zagreb. U ožujku 1987. godine započela sam specijalizaciju iz pedijatrije u Klinici za pedijatriju Kliničke bolnice Sestre milosrdnice, a specijalistički ispit sam položila 19.03.1992. godine. Na istoj Klinici nastavila sam specijalistički rad od listopada 1992. godine. Od tada radim na Odsjeku za endokrinologiju i dijabetes, a od 2001. godine voditelj sam tog odsjeka. Poslijediplomski studij iz socijalne pedijatrije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 1988. godine a magistrirala sam 1998. godine na temi Rast i koštani razvoj u djece oboljele od šećerne bolesti ovisne o inzulinu. Naziv "Primarius" stekla sam 2004. godine.

Izobrazba i tečajevi:

Tečaj iz područja "Pedijatrija danas", Zagreb, 1988. god.

Jugoslavenska pedijatrijska škola, Split, 1988. god.

Tečaj iz područja "Pedijatrija danas", Zagreb, 1991. god.

Tečaj iz područja "Pedijatrija danas", Zagreb, 1992. god.

Annual Diabetes Medical Specialist's Programme, svibanj 1999, Indianapolis i Phenix, USA

The Henning Andersen Education Programme, Clinical Paediatric Endocrinology, Case-Oriented Training, prosinac 1999. god, Copenhagen, Danska

Tečaj iz područja Dobre kliničke prakse u organizaciji Brookwood International Academy of Healthcare Research, travanj 1999. god. Zagreb

Tečaj "Suvremena dijabetologija", ožujak 2001. god. Zagreb

Tečaj "Practical Diabetology" u organizaciji Steno Diabetes Centar, ožujak 2007.

Stipendije:

Na pedijatrijskom endokrinološkom odjelu Kinderklinik, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg, studeni i prosinac 1994. god.

Znanstveni rad:

Magistarski rad pod naslovom "Rast i koštani razvoj djece bolesne od šećerne bolesti ovisne o inzulinu" obranila u Zagrebu, lipanj 1998. god.

Sudjelovanje u znanstveno-istraživačkim projektima:

1. Suradnik u znanstveno-istraživačkom projektu Ministarstva znanosti i tehnologije Republike Hrvatske od lipnja 2002. godine broj 0134005 "Rast i razvoj djece s tumorima mozga i hemoblastozama"

2. Suradnik u znanstveno-istraživačkom projektu Ministarstva znanosti, tehnologije i športa Republike Hrvatske od prosinca 2006. godine, "Genetska epidemiologija šećerne bolesti tip 1 u populaciji Hrvatske".

Nagrade:

Nagrada "Radovan Marković" Hrvatskog pedijatrijskog društva za stručno ili znanstveno djelo objavljeno u hrvatskom medicinskom časopisu za godinu 1994.

Sudjelovala sam na brojnim tečajevima, sastancima, simpozijima i kongresima u zemlji i inozemstvu.

Održala sam niz predavanja iz područja šećerne bolesti i endokrinologije na tečajevima, sastancima, simpozijima i kongresima.

Popis objavljenih radova:

Objavljeni članci u međunarodno citiranoj literaturi:

1. Pašalić D, Jurčić Z, **Stipančić G**, Ferenčak G, Leren TP, Djurović S, Stavljenić-Rukavina A. Missense mutation W86R in exon 3 of the lipoprotein lipase gene in a boy with chylomicronemia. Clinica Chimica Acta 2004;343:179-184
2. **Stipančić G**, La Grasta Sabolić L, Jurčić Z. Growth disorders in children with type 1 diabetes mellitus. Coll Antropol 2006;2:297-304

3. **Stipančić G**, la Grasta Sabolić L, Malenica M, Radica A, Skrabic V, Tiljak MK. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes in Croatia from 1995 to 1003. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80(1):122-7
4. Barišić I, Morozin Pohovski L, Petković I, Cvetko Ž, **Stipancic G**, Bagatin M. Screening of patients at risk for 22q11 deletion. *Coll Antropol* 2008;32(1):165-169
5. Boraska V, Torlak V, Skrabic V, Kacic Z, Jaksic J, **Stipancic G**, Uroic AS, Markotic A, Zemunik T. Glycosyltransferase B4GALNT 1 and type 1 diabetes in Croatian population: clinical investigation. *Clin Biochem* 2009;42 (9):819-822.
6. Dumić K, Krnić N, Skrabic V, **Stipancic G**, Cvijovic K, Kusec V, Stingl K. Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Croatia between 1995 and 2006. *Horm Res* 2009;72(4):247-51

11. Popis literature

1. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Diabetes in the children and adolescent. U: Lifshitz F. ur. Pediatric Endocrinology, 5. izdanje, Informa Helthcare USA, Inc. 2007;57-62.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Commitee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2001;24:S5-20
3. Porter JR, Barrett TG. Acquired non-type 1 diabetes in childhood: subtypes, diagnosis, and management. Arch Dis Child 2004;89:1138-1144
4. Norris AW, Wolfsdorf. Diabetes mellitus. U: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS. Ur. Clinical Pediatric Endocrinology, 5. izdanje, Blackwell Publishing Ltd. 2005;436-
5. Rubio-Cabezas O, Argente J. Current insights into the genetic basis of diabetes mellitus in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2008;21(10):917-940.
6. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification. Pediatr Diabetes 2006;7:343-351.
7. Sadauskaite-Kuehne V, Samuelsson U, Jašinskiene E, Padaiga Ž, Urbonaite B, Edenvall H, Ludvigsson J, DEBS Study Group. Severity at onset of childhood type 1 diabetes in countries with high and low incidence of the condition. Diabetes Res Clin Pract 2002;55:247-254

8. Komulainen J, Knip M, Sabbah E, Vahasalo P, Lounamaa R, Alerblom HK, Reijonen H, Ilonen J. Autoimmune and clinical characteristics of Type 1 diabetes in children with different genetic risk loads defined by HLA-DQB1 alleles. Clin Sci 1998;94:263-269
9. Winter WE. Diabetes autoimmunity. U: Lifshitz F. ur. Pediatric Endocrinology, 5. izdanje, Informa Helthcare USA, Inc. 2007:83-99.
10. Gale EAM. The risk of childhood type 1 diabetes in the 20th century. Diabetes 2002;51(12):3353-3361
11. Westlund K. Incidence of diabetes mellitus in Oslo, Norway, 1925 to 1954. Br J Prev Soc Med 1966;20:105-116
12. Stewart-Brown S, Haslum M, Butler N. Evidence for increasing prevalence of diabetes mellitus in childhood. BMJ 1983;286:1855-1857
13. Kurtz Z, Pecham CS, Ades AE. Changing prevalence of juvenile-onset diabetes mellitus. Lancet ii1988;88-90
14. Diabetes Epidemiology Research International Group. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes 1988;37:1113-1119
15. Green A, Gale EAM, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study. Lancet 1992;339:905-909
16. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R, for the World Health Organization DIAMOND Project Group. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of Type 1 (insulin-dependent diabetes mellitus). Diabetologia 1993;36: 883-892

17. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J, for the Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Care* 2000;23:1516-1526
18. Roglić G, Pavlić-Renar I, Šestan-Crnek S, Prašek M, Kadrnka-Lovrenčić M, Radica A, Metelko Ž. Incidence of IDDM during 1988-1992 in Zagreb, Croatia. *Diabetologia* 1995;138: 550-554
19. Jakšić J, Matić I, Stojnić E, Juroš A, Pelajić A. Incidence of insulin dependent diabetes mellitus in children aged 0-19 in the Šibenik area. *Diabetol Croat* 1996;29-33
20. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes – the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42: 1395-1403
21. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* 2006;23:857-866.
22. Green A, Patterson CC, on behalf of the EURODIAB TIGER Study Group. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001;44 (Suppl 3):B3-B8
23. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G the EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373(9680):2027-2033.
24. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873-876

25. Haynes A, Bower C, Bulsara MK, Jones TW, Davis EA. Continued increase in the incidence of childhood type 1 diabetes in a population-based Australian sample (1985-2002) *Diabetologia* 2004;47:866-70
26. Charkaluk ML, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Incidence data of childhood-onset type 1 diabetes in France during 1988-1997: the case for a shift toward younger age at onset. *Pediatr Res* 2002;52:859-862
27. Felterbower RG, McKinney PA, Parslow RC, Stephenson CR, Bodansky HJ. Type 1 diabetes in Yorkshire, UK: time trends in 0-14 and 15-29-year-old, age at onset and age-period-cohort modeling. *Diabet Med* 2003;20: 437-441
28. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J, The Finnish Childhood diabetes registry group: The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. *Diabetes Care* 1999;22:1066-1070
29. Schoenle EJ, Lang-Muritano M, Gschwend S, Laimbacher J, Mulis PE, Toressani T, Bason-Lauber A, Molinari L. Epidemiology of Type I diabetes mellitus in Switzerland: steep rise in incidence in under 5 year old children in the past decade. *Diabetologia* 2001;44:286-289
30. Gardner SG, Bingley PG, Satwell PA, Weeks S, Gale EAM and Bart's-Oxford Study Group. Rising incidence of insulin dependent diabetes mellitus in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis. *BMJ* 1997;315:713-717
31. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, Virtala E, Kohtamaki K, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E. Finnish childhood type 1 diabetes registry group: Record high incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. *Diabetologia* 1999;42:655-660

32. Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J. Cumulative incidence of Type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset Type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005;54:563-569
33. Songini M, Bernardinelli L, Clayton D, Montomoli C, Pascutto C, Ghislandi M, Fadda D, Bottazzo GF, and the Sardinian IDDM Study Groups. The Sardinian IDDM Study: 1. Epidemiology and geographical distribution of IDDM in Sardinia during 1989 to 1994. *Diabetologia* 1998;41:221-227
34. Bratina NU, Tahirović H, Battelino T, Kržišnik C. Incidence of Childhood-onset Type I diabetes in Slovenia and the Tuzla region (Bosnia and Hercegovina) in the period 1990-1998. *Diabetologia* 2001;44 (Suppl 3):B27-B31
35. Gyürüs E, Green A, Patterson CC, Soltesz G, The Hungarian Childhood diabetes epidemiology study group. Dynamic changes in the trends in incidence of type 1 diabetes in children in Hungary (1978-98). *Pediatr Diabetes* 2002;3: 194-199
36. Morales-Pérez FM, Barquero-Romero J, Pérez-Miranda M. Incidence of Type I diabetes among children and young adults (0-29 years) in the province of Badajoz, Spain during 1992 to 1996. *Acta Paediatr* 2000;89: 101-104
37. Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A, Karvonen A, Viskari H, Vesikari T, Ilonen J, Knip M, Hyoty H. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med* 2005;37:67-72
38. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation and management. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:1553-1578.

39. Krętowski A, Kowalski J, Peczyńska J, Urban M, Green A, Kinalska I. The large increase in incidence of Type I diabetes mellitus in Poland. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl 3):B48-B50
40. Carle F, Gesuita R, Bruno G, Coppa GV, Falorni A, Lorini R, Martinucci ME, Pozzilli P, Prisco F, Songini M, Tenconi MT, Cherubini V for the RIDI study group. Diabetes incidence in 0- to 14-year age-group in Italy. *Diabetes Care* 2004;27:2790-2796
41. Casu A, Pascutto C, Bernardinelli L, the Sardinian IDDM epidemiology study group, Songini M. Type 1 diabetes among Sardinian children is increasing. *Diabetes Care* 2004;27:1623-1629
42. Ionescu-Tirgoviste C, Guja C, Calin A, Mota M. An increasing trend in the incidence of type 1 diabetes mellitus in children aged 0-14 years in Romania – ten years (1988-1997) EURODIAB study experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17: 983-91.
43. Campbell-Stokes PL, Taylor BJ on behalf of the New Zealand Children's Diabetes Working Group. *Diabetologia* 2005;48:643-648
44. Rønningen KS, Keiding N, Green A, on behalf of Genomic Marker Contributors and the EURODIAB ACE Study Group. Correlations between the incidence of childhood-onset Type I diabetes in Europe and HLA genotypes. *Diabetologia* 2001;44(Suppl 3):B51-B59.
45. Greenbaum CJ, Schatz DA, Cuthbertson D, Zeidler A, Eisenbarth GS, Krischer JP. Islet cell antibody-positive relatives with human leukocyte antigen DQA1*0102,DQB1*0602: identification by the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Clin J Endocrinol Metab* 2000;85(3):1255-1260.

46. Mehers KL, Gillespie KM. The genetic basis for type 1 diabetes. *Br Med Bull* 2008;88:115-129.
47. Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22,650 young Finnish twin pairs: a nationwide follow-up study. *Diabetes* 2003;52(4):1052-1055.
48. Akerblom HK, Vaarala O, Hyöty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 2002;115(1):18-29.
49. Hyoty H, Taylor KW. The role of virusis in juman diabetes. *Diabetologia* 2002;45:1353-1361.
50. Elliott RB, Reddy SN, Bibby NJ, Kida K. Dietary prevention of diabetes in the nonobese diabetic mouse. *Diabetologia* 1988;31:62-64.
51. Vaarala O, Knip M, Paronen J, Hamalainen AM, Muona P, VaatainenM, Ilonen J, Simell O, Akerblom HK. Cow's milk formula feeding induce primary immunisation to insulin in infats at genetic risk for type 1 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1389-1394.
52. Zingler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003;290:1721-1728.
53. Haller MJ, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 1 diabetes in the children and adolescent. U: Lifshitz F. ur. *Pediatric Endocrinology*, 5. izdanje, Informa Helthcare USA, Inc. 2007;63-81.
54. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003;1713-1720.

55. Atkinson M, Gale EAM. Infant diets and type 1 diabetes. Too early, too late, or just too complicated?. JAMA 2003;290(13):1771-1772.
56. Hypponen E, Laara E, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. Lancet 2001;358:1500-1504.
57. Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. Diabetes 2005;54 (Suppl 2):S125-S136.
58. Dahlquist GG, Patterson C, Soltesz F, for the EURODIAB Substudy 2 study group. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. Diabetes Care 1999;22:1698-1702.
59. Sepa A, Wahlberg J, Vaarala O, Frodi A, Ludvigsson J. Psychological stress may induce diabetes-related autoimmunity in infancy. Diabetes Care 2005;28:290-295.
60. Atkinson MA. Thirty years of investigating the autoimmune basis for type 1 diabetes: why can't prevent or reverse this disease. Diabetes 2005;54(5):1253-1263.
61. Knip M, Siljander H. Autoimmune mechanism in type 1 diabetes. Autoimmun Rev 2008;7(7):550-557.
62. Winter WE, Harris N, Schatz D. Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1a diabetes. Clin Diabetes 2002;20(4):183-191.
63. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. Pediatr Diabetes 2005;6:75-78.

64. Diabetes prevention trial . Type 1 diabetes study groupe. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med 2002;346:1685-1691.
65. Couper JJ, Donaghue K. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Phases of diabetes. Pediatr Diabetes 2007;8:44-47.
66. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf I. European society for paediatric endocrinology/Lawson Wilkins pediatric endocrine society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. Pediatrics 2004;113:133-140
67. Kulaylat NA, Narchi H. Clinical picture of childhood type 1 diabetes mellitus in the Eastern Province of Saudi Arabia. Pediatr Diabetes 2001;2:43-47
68. Smith CP, Firth D, Bennett S, Howard C, Chisholm P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. Acta Paediatr 1998;87:537-541
69. Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA. Presentation and progres of childhood diabetes mellitus: a prospective population-based study. The Bart's Oxford Study Group. Diabetologia 1994;37:70-74
70. Moniatis AK, Goehring SH, Gao D, Rewers A, Walravens P, Klingensmith GJ. Increased incidence and severity of diabetes ketoacidosis among uninsured children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2005;6:79-83
71. Rosenbauer J, Icks A, Giani G. Clinical characteristics and presictors of severe ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children in a North

- Rhine-Westphalian region, Germany. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1137-1145
72. van Laar JJN, Grishchenko M, van Wouwe JP, Stronke K. Ethnic differences in the timely diagnosis of children with type 1 diabetes mellitus in the Netherlands: clinical presentation at onset. *Diabetic Medicine* 2007;24:296-302
 73. Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. U: Wilson JD, Foster DW, ur. Williams textbook of endocrinology, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo WB Saunders Company. 1992;1255-1334
 74. Becker DJ, Drash AL, Escobar O. Diabetes ketoacidosis. U: Lifshitz F, ur. Pediatric Endocrinology, New York, Basel, Hong Kong, Marcel Dekker, INC. 2003; 669-682
 75. Sperling MA. Diabetes mellitus. U: Kaplan SA ur. Clinical pediatric endocrinology, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, WB Saunders Company, 1990;127-164
 76. Mortensen HB, Bendtson I. Diabetic ketoacidosis: diagnosis and initial emergency management. *Diabetes in the Young* 1993; 29(1):4-8
 77. Harris GD, Fiordalisi I, Harris LH, Mosovich LL, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: A retrospective and prospective study. *J Pediatr* 1990; 117:22-31
 78. Duck SC, Wyatt DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 1988; 113:10-14

79. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care* 1999;22:7-9.
80. Samuelsson U, Stenhammar L. Clinical characteristics at onset of type 1 diabetes in children diagnosed between 1977 and 2001 in the south-east region of Sweden. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;68:49-55
81. Hekkala A, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in northern Finland. *Diabetes Care* 2007;30:861-866
82. Bui TP, Werther GA, Cameron FJ. Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15-yr experience. *Pediatr Diabetes* 2002;3:82-88
83. Vlada Republike Hrvatske, Odgovor na Upitnik europske komisije. Politički kriteriji 2005, dostupno na <http://www.vlada.hr> Lipanj 2007.
84. World Health Organisation Department of Noncommunicable Disease Surveillance Geneva (1999) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. (http://whoqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS)
85. Wittes JT, Colton T, Sidel VW. Capture-recapture methods for assessing the completeness of case ascertainment when using multiple information sources. *J Chron Dis* 1974;27: 25-36.
86. La Porte RE, McCarty D, Bruno G, Tajima N, Baba S. Counting diabetes in the next millennium. *Diabetes Care* 1993;16: 528-534.

87. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske. Popisi stanovništva od 1991. i 2001. <http://www.dzs.hr> siječanj 2006.
88. Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Nystrom L, Arnquist H, Brork E, Blohme G, Bolinder J, Eriksson JW, Sundkrist G, Ostman J, Swedish Childhood Diabetes Study Group. The incidence of insulin dependent diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983-1998. *Diabetologia* 2002;45:783-791.
89. Soltež G, Patterson CC, Dalquist G on behalf of EURODIAB Study Group. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence – what can we learn from epidemiology?. *Pediatr Diabetes* 2007;8(Suppl 6):6-14.
90. Tahirovic H, Toromanocic A. Incidence of type 1 diabetes mellitus in children in Tuzla Canton between 1995 and 2004. *Eur J Pediatr* 2007;166(5):491-492.
91. Krolewski A, Warram J, Rand L, Kahn C. Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. *N Engl J Med* 1987;317:1390-1398.
92. Chong JW, Craig ME, Cameron FJ, Clarke CF, Rodda CP, Donath SM, Werther GA. Marked increase in type 1 diabetes mellitus incidence in children aged 0-14 yr in Victoria, Australia, from 1999 to 2002. *Pediatr Diabetes* 2007;8:67-73.
93. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001;44:914-922.
94. Petterson CC, Dahlquist G, Soltež G, Green A on behalf of the EURODIAB ACE Study Group. Is childhood-onset type 1 diabetes a wealth-related

- disease? An ecological analysis of European incidence rate. *Diabetologia* 2001;44(Suppl 3):B9-B16.
95. LaPorte RE, Matsushima M, Chang YF. Prevalence and incidence of insulin-dependent diabetes. In National Diabetes data Group. *Diabetes in America*, 2nd ed. Washington, DC: National Institut of health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, NIH Publication No. 95-1468, 1995:37-46.
 96. Hjern A, Söderström U. Paternal country of birthh is amajore determinant of childhood type 1 diabetes in Sweden. *Pediatric Diabetes* 2008;9:35-39.
 97. Cardwell CR, Carson DJ, Patterson CC. Secular trends, disease maps and ecological analyses of the incidence of childhood onset type 1 diabetes in Northern Ireland, 1989-2003. *Diabet Med* 2007;24:289-295.
 98. Joner G, Stene LC, Sovik O. Nationwide, prospective registration of type 1 diabets in children aged <15 years in Norway 1989-1998. *Diabetes Care* 2004;27:1618-1622.
 99. Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type 1 diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia* 1999;42:1055-1059.
 100. Rytkönen M, Ranta J, Tuomilehto J, Karvonen M for the SPAT Study Group and the Finnish Childhood Diabetes Registry Group. Bayesian analysis of geographical variation in the incidence of type 1 diabetes in Finland. *Diabetologia* 2001;44 (Suppl 3):B37-B44.

101. Cardwell CR, Carson DJ, Paterson CC. Higher incidence of childhood-onset type 1 diabetes mellitus in remote areas: a UK regional small-area analysis. *Diabetologia* 2006;49(9):2074-2077.
102. Rytönen M, Moltchanova E, Ranta J, Taskinen O, Tuomilehto J, Karvonen M. The incidence of type 1 diabetes among children in Finland – rural-urban difference. *Health Place* 2003;9:315-325
103. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Tajima N. Epidemiology of Type 1 (insulin-dependent) and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;24(Suppl):S7-S13
104. Quinn M, Fleschman A, Rosner B, Nigam DJ, Wolfsdorf I. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr* 2006;148:366-371
105. Komulainen J, Kulmala P, Savola K, Lounamaa R, Ilonen J, Reijonen H, Knip M, Akerblom HK, The Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group: Clinical, autoimmune and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1950-1955.
106. Levy-Marchal C, Petterson CC, Green A on behalf of the EURODIAB ACE Study Group. Geographical variation of presentation at diagnosis of Type 1 diabetes in children: the EURODIAB Study. *Diabetologia* 2001;44(Suppl 3):B75-B80
107. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Warren Lee WR, Rosenbloom A, Sperling MA, Hanas R. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007;8:28-43.

108. Neu A, Willasch A, Ehehalt S, Hub R, Ranke MB on behalf of the DIARY group Baden-Wuerttemberg. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children – frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes* 2003;4:77-81
109. Jackson W, Hofman PL, Robinson EM, Elliot RB, Pichler CC, Cutfield WS. The changing presentation of children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2001;2:154-159
110. EURODIAB ACE Study Group. Geographical variation in European incidence of childhood onset diabetes. A wealth-related disease? *Diabetologia* 2001;Suppl 3:B9-B16.
111. Nyenwe E, Loganathan R, Blum S, Ezuteh D, Erani D, Palace M, Ogugua C. Admissions for diabetic ketoacidosis in ethnic minority groups in city hospital. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007;56:172-178.

12. Dodatak

Incidencija i klinička prezentacija tipa 1 šećerne bolesti u djece u dobi od 0 do 14 godina, razdoblje 1995-2003.

Ime i prezime, datum rođenja, spol	
Adresa	
Datum prve doze inzulina	
Simptomi: poliurija nikturija enureza polidopsija gubitak TM ostalo	DA NE DA NE DA NE DA NE DA NE
Trajanje simptoma (u danima ili tjednima)	
Infekt: prethodio razvoju simptoma tijekom simptoma	DA NE DA NE
Tijekom prve hospitalizacije: TM (kg) TV (cm)	
GUK (mmol/l)	
Acidobazni status: pH bikarbonati (mmol/l)	
HbA1C %	
Oboljeli u obitelji: majka otac brat sestra	DA/tip NE DA/tip NE DA/tip NE DA/tip NE

